

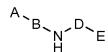
	(19) 대한민국특허청(KR)	(11) 공개번호 10-2014-0014152
	(12) 공개특허공보(A)	(43) 공개일자 2014년02월05일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07D 239/70</i> (2006.01) <i>C07D 491/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/517</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61P 25/28</i> (2006.01) <i>A61P 25/00</i> (2006.01)	(71) 출원인 브리스톨-마이어스 스클 컴퍼니 미합중국 뉴저지주 08540 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드	
(21) 출원번호 10-2013-7022590	(72) 별명자 보이, 케니스 엠. 미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어스 스클 컴퍼니 내 제이슨, 제이슨 엠. 미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이 5 브리스톨-마이어스 스클 컴퍼니 내 (뒷면에 계속)	
(22) 출원일자(국제) 2012년01월26일 심사청구일자 없음	(74) 대리인 이귀동, 양영준	
(85) 번역문제출일자 2013년08월27일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/022665		
(87) 국제공개번호 WO 2012/103297 국제공개일자 2012년08월02일		
(30) 우선권주장 61/437,279 2011년01월28일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 β -아밀로이드 생성의 감소를 위한 화합물**(57) 요약**

본 개시내용은, β -아밀로이드 웹티드 (β -AP) 생성을 조절하여 알츠하이머병 및 β -아밀로이드 웹티드 (β -AP) 생성에 의해 영향을 받는 다른 상태의 치료에 유용한 일련의 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<화학식 I>



(72) 발명자

마코르, 존 이.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

올슨, 리처드 이.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

스, 젠량

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

톰슨, 로린 에이., 3세

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

우, 용-진

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

쉬, 리

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

장, 원후이

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

주브, 드미트리 에스.

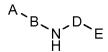
미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>

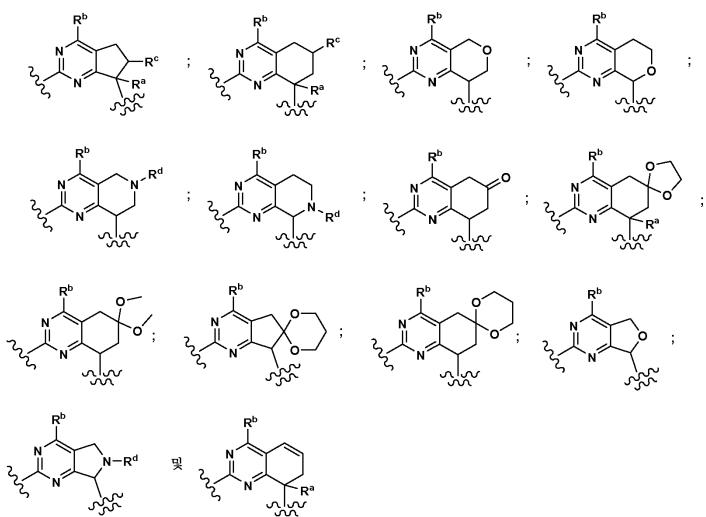


상기 식에서,

A는 니트릴 기이고;

B는 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐은 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, C₁₋₃알킬아미노-C₁₋₆알콕시, 시아노, C₁₋₃디알킬아미노-C₁₋₆알콕시, 할로, 할로C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알킬, 히드록시, 메틸아미노 및 아미노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

D는



의 군으로부터 선택되고;

" "는 모 분자의 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고;

" "는 'E' 모이어티에 대한 부착 지점을 나타내고;

R^a는 수소, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐 및 히드록시로부터 선택되고;

R^b는 -NR^xR^y이고, 여기서 R^x 및 R^y는 독립적으로 수소, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시카르보닐, C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, (C₃₋₇시클로알킬)C₁₋₄알킬, 히드록시C₁₋₄알킬 및 트리듀테로메틸로부터 선택되고, 여기서 (C₃₋₇시클로알킬)C₁₋₄알킬의 알킬 부분은 C₁₋₄알콕시 기로 임의로 치환될 수 있거나; 또는 R^x 및 R^y는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1개의 이중 결합을 임의로 함유하고 O, NR^z 및 S로부터 선택된 1개의 추가의 해태로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^z는 수소, C₁₋₆알킬 및 C₁₋₄알콕시카르보닐로부터 선택되고; 고리는 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, 할로, 할로C₁₋₄알킬, 히드록시, -NR^fR^g, 옥소, 스피로시클릭 디옥솔라닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^f 및 R^g는

독립적으로 수소, C₁₋₄알콕시카르보닐 및 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

R^c는 수소, C₁₋₄알킬슬포닐, C₁₋₄알킬슬포닐아미도, 아미노, C₁₋₆알킬아미노, C₁₋₆디알킬아미노, C₃₋₇시클로알킬아미노, 히드록시 및 C₁₋₄알콕시로부터 선택되고;

R^d는 수소, C₁₋₆알킬, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬카르보닐, C₁₋₆알콕시카르보닐, C₁₋₆알킬카르보닐, C₁₋₆알킬슬포닐, C₃₋₇시클로알킬슬포닐, C₃₋₇시클로알킬카르보닐, C₁₋₆디알킬아미노C₁₋₄알킬카르보닐 및 할로C₁₋₄알킬로부터 선택되고, 여기서 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐 및 알킬슬포닐의 알킬 부분은 C₁₋₄디알킬아미노 및 C₁₋₄알콕시로부터 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환되고;

E는 C₁₋₆알킬, C₄₋₆시클로알킬, (C₄₋₇시클로알킬)C₁₋₄알킬, 벤질, 페닐, 및 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 5-내지 6-원 헤테로방향족 고리로부터 선택되고, 여기서 페닐, 벤질의 페닐 부분 및 헤테로방향족 고리는 각각 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 시아노, 할로, 할로C₁₋₆알콕시 및 할로C₁₋₆알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

청구항 2

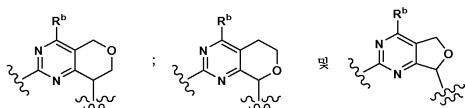
제1항에 있어서, B가 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐이 C₁₋₆알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서, E가 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 시아노, 할로, 할로C₁₋₆알콕시 및 할로C₁₋₆알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서, D가



의 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

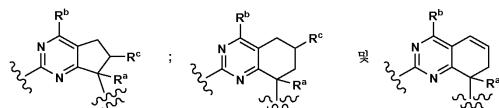
제4항에 있어서, R^b가 -NR^xR^y이고, 여기서 R^x 및 R^y가 독립적으로 수소, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, 히드록시C₁₋₄알킬 및 트리듀테로메틸로부터 선택되고, 여기서 (C₃₋₇시클로알킬)C₁₋₄알킬의 알킬 부분이 C₁₋₄알콕시 기로 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제4항에 있어서, R^b가 -NR^xR^y이고, 여기서 R^x 및 R^y가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O 및 NR^z로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^z가 C₁₋₆알킬 및 C₁₋₄알콕시카르보닐로부터 선택되고; 고리가 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, 할로, 할로C₁₋₄알킬, 히드록시, -NR^fR^g, 옥소 및 스피로사이클 디옥솔라닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^f 및 R^g가 독립적으로 수소, C₁₋₄알콕시카르보닐 및 C₁₋₆알킬로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제3항에 있어서, D가



의 군으로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 8

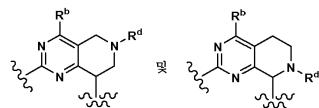
제7항에 있어서, R^b 가 $-NR^xR^y$ 이고, 여기서 R^x 및 R^y 가 독립적으로 수소, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 히드록시 C_{1-4} 알킬 및 트리듀테로메틸로부터 선택되고, 여기서 $(C_{3-7}$ 시클로알킬) C_{1-4} 알킬의 알킬 부분이 C_{1-4} 알콕시 기로 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제7항에 있어서, R^b 가 $-NR^xR^y$ 이고, 여기서 R^x 및 R^y 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O 및 NR^z 로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^z 가 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시카르보닐로부터 선택되고; 고리가 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 할로, 할로 C_{1-4} 알킬, 히드록시, $-NR^fR^g$, 옥소 및 스피로사이클 디옥솔라닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^f 및 R^g 가 독립적으로 수소, C_{1-4} 알콕시카르보닐 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제3항에 있어서, D가



로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R^b 가 $-NR^xR^y$ 이고, 여기서 R^x 및 R^y 가 독립적으로 수소, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 히드록시 C_{1-4} 알킬 및 트리듀테로메틸로부터 선택되고, 여기서 $(C_{3-7}$ 시클로알킬) C_{1-4} 알킬의 알킬 부분이 C_{1-4} 알콕시 기로 임의로 치환될 수 있는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제10항에 있어서, R^b 가 $-NR^xR^y$ 이고, 여기서 R^x 및 R^y 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O 및 NR^z 로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^z 가 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시카르보닐로부터 선택되고; 고리가 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 할로, 할로 C_{1-4} 알킬, 히드록시, $-NR^fR^g$, 옥소 및 스피로사이클 디옥솔라닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^f 및 R^g 가 독립적으로 수소, C_{1-4} 알콕시카르보닐 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

2-메톡시-4-(7-(2-메톡시페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)벤조니트릴
4-(7-(4-플루오로페닐)-7-메틸-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시
벤조니트릴

2-메톡시-4-(7-(2-클로로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)벤조니트릴
2-메톡시-4-(7-(2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)벤조니트
릴

2-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-7-(2,4,6-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)
벤조니트릴

4-(7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)-2-메톡
시벤조니트릴

2-메톡시-4-(7-(3-메톡시페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)벤조니트릴
4-(7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아
미노)-2-메톡시벤조니트릴 및

4-(7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일
아미노)-2-메톡시벤조니트릴

로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

치료 유효량의 제1항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함
하는, β -아밀로이드 웨티드 생성의 감소에 반응성인 장애의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 15

β -아밀로이드 웨티드 생성의 감소에 반응성인 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 제1항의
화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 β -아밀로이드 웨티드
생성의 감소에 반응성인 장애의 치료 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 장애가 알츠하이머병 (AD), 다운 증후군, 경도 인지 장애 (MCI), 뇌 아밀로이드 혈관병
증 (CAA), 루이 소체 치매 (DLB), 근위축성 측삭 경화증 (ALS-D), 봉입체 근염 (IBM), 연령-관련 황반 변성 및
암으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 장애가 알츠하이머병 및 다운 증후군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 장애가 알츠하이머병인 방법.

명세서

기술분야

[0001]

본 개시내용은 β -아밀로이드 웨티드 ($A\beta$) 생성의 억제제인 화합물을 사용하는, 알츠하이머병 (AD) 및 β -아밀
로이드 생성에 관련된 다른 상태의 치료 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 추가로 이들 화합물을 포함하는
제약 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

알츠하이머병 (AD)은 기억 손실로 시작하여 중증 인지 장애, 행동 변화 및 운동 기능 감소를 포함하는 것으로

진행되는 진행성 신경변성 질환이다 (문헌 [Grundman, M. et al., Arch Neurol. (2004) 61: 59-66; Walsh, D.M. et al., Neuron (2004) 44: 181-193]). 이는 가장 보편적인 형태의 치매이며, 심혈관 장애 및 암에 이어 세번째 주요 사망 원인을 나타낸다. AD의 비용은 막대하며, 환자와 가족의 고통 및 환자와 의료인의 생산성 손실을 동반한다. AD를 효과적으로 예방하거나 또는 임상적 증상 및 기저 병리생리상태를 역전시키는데 이용가능한 치료는 현재 없다.

[0003] 치매 환자에 대한 AD의 확정 진단은 부검시 신경염성 플라크 및 신경원섬유 엉킴의 수 및 국제화의 조직병리학적 평가를 요구한다 (문헌 [Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. Neurobiol Aging (1997) 18: S1-2]). 유사한 변화가 21번 삼엽색체증 (다운 증후군)에 걸린 환자에서 관찰된다. 플라크는 주로, N-말단을 생성시키는 β -부위 APP-절단 효소 (BACE) 및 C-말단을 생성시키는 γ -세크레타제에 의한 아밀로이드 전구체 단백질 (APP)의 단계적 단백질분해 절단에 의해 형성되는 β -아밀로이드 ($A\beta$) 웨티드로 구성된다 (문헌 [Selkoe, D.J., Physiol Rev. (2001) 81: 741-766]). γ -세크레타제는 니카스 트린, Aph-1, PEN-2, 및 프레세닐린-1 (PS-1) 또는 프레세닐린-2 (PS-2)를 포함하는 막횡단 단백질 복합체이다 (문헌 [Wolfe, M.S. et al., Science (2004) 305: 1119-1123]). PS-1 및 PS-2는 γ -세크레타제의 촉매 부위를 함유하는 것으로 여겨진다.

[0004] $A\beta$ 40은 합성 $A\beta$ 중 가장 풍부한 형태 (80-90%)이며, 반면 $A\beta$ 42는 AD 발병기전과 가장 밀접하게 연결되어 있다. 특히, 희귀한 가족성 형태의 AD로 이어지는 APP, PS-1 및 PS-2 유전자에서의 돌연변이는 $A\beta$ 42 응집체를 주요 독성 종으로 포함한다 (문헌 [Selkoe, D.J., Physiol Rev., (2001) 81: 741-766]). 현재의 증거는 올리고머성, 원시섬유성 및 세포내 $A\beta$ 42가 질환 과정에서 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다 (문헌 [Cleary, J.P. et al., Nat Neurosci. (2005) 8: 79-84]). $A\beta$ 42를 형성하는 효소, 예컨대 γ -세크레타제의 억제제는 AD의 치료를 위한 잠재적 질환-조절 치료제를 대표한다.

[0005] 증거는 γ -세크레타제의 억제에 의한 뇌 $A\beta$ 수준의 감소가 AD의 발병 및 진행을 예방할 수 있다는 것을 시사한다 (문헌 [Selkoe, D. Physiol. Rev. (2001) 81: 741-766; Wolfe, M., J. Med. Chem. (2001) 44: 2039-2060]). 경도 인지 장애 (MCI), 다운 증후군, 뇌 아밀로이드 혈관병증 (CAA), 루이 소체 치매 (DLB), 근위축성 측삭 경화증 (ALS-D), 봉입체 근염 (IBM) 및 연령-관련 황반 변성을 비롯한 다른 질환에서의 $A\beta$ 의 역할에 대한 최근의 데이터가 존재한다. 유리하게는, γ -세크레타제를 억제하고 $A\beta$ 의 생성을 감소시키는 화합물이 이를 또는 다른 $A\beta$ -의존성 질환을 치료하는데 사용될 수 있었다.

[0006] $A\beta$ 의 과도한 생성 및/또는 감소된 청소율은 CAA를 유발한다 (문헌 [Thal, D. et al., J. Neuropath. Exp. Neuro. (2002) 61:282-293]). 이들 환자에서, 혈관 아밀로이드 침착물을 고령 환자에서의 출혈성 출중의 10-15%에 대한 원인이 될 수 있는 혈관 벽의 변성 및 동맥류를 유발한다. AD에서와 같이, $A\beta$ 를 코딩하는 유전자에서의 돌연변이는 네덜란드 유형의 아밀로이드증을 수반하는 뇌출혈로서 지칭되는 CAA의 초기 발병 형태로 이어지며, 이러한 돌연변이 단백질을 발현하는 마우스에서는 환자와 유사한 CAA가 발병된다. $A\beta$ 수준을 감소시키는 화합물은 CAA를 감소시키거나 예방할 수 있었다.

[0007] DLB는 환시, 망상 및 파킨슨증과 함께 나타난다. 흥미롭게도, $A\beta$ 침착물을 유발하는 가족성 AD 돌연변이는 루이 소체 및 DLB 증상을 또한 유발할 수 있다 (문헌 [Yokota, O. et al., Acta Neuropathol (Ber1) (2002) 104: 637-648]). 추가로, 산발성 DLB 환자는 AD에서의 것과 유사한 $A\beta$ 침착물을 갖는다 (문헌 [Deramecourt, V. et al., J Neuropathol Exp Neurol (2006) 65: 278-288]). 이러한 데이터를 근거로, $A\beta$ 가 DLB에서 루이 소체 병리상태를 일으킬 가능성이 있는 것으로 여겨지며, 따라서 $A\beta$ 수준을 감소시키는 화합물이 DLB를 감소시키거나 예방할 수 있었다.

[0008] ALS 환자 중 대략 25%가 유의한 치매 또는 실어증을 앓는다 (문헌 [Hamilton, R.L. et al., Acta Neuropathol (Ber1) (2004) 107: 515-522]). ALS-D로 진단된 이들 환자의 대다수 (~60%)는 주로 TDP-43 단백질로 구성되는 유비퀴틴-양성 봉입물을 함유한다 (문헌 [Neumann, M. et al., Science (2006) 314: 130-133]). ALS-D 환자 중 약 30%는 그의 치매를 유발하는 $A\beta$ 와 부합하는 아밀로이드 플라크를 갖는다 (문헌 [Hamilton, R.L. et al., Acta Neuropathol (Ber1) (2004) 107: 515-522]). 이들 환자는 아밀로이드 영상화제로 확인가능하여야 하고, 잠재적으로 $A\beta$ 수준을 감소시키는 화합물에 의해 치료될 수 있었다.

[0009] IBM은 골격근의 희귀한 연령-관련 퇴행성 질환이다. IBM 근육에서의 $A\beta$ 침착물의 출현, 및 트랜스제닉 마우스에서의 근육에 대한 APP 과다발현의 지시에 의한 질환의 여러 측면의 반복발생은 IBM에서의 $A\beta$ 의 역할을 지지한다 (문헌 [Murphy, M.P. et al., Neurology (2006) 66: S65-68]에서 검토됨). $A\beta$ 수준을 감소시키는 화합물은 IBM을 감소시키거나 예방할 수 있었다.

[0010] 연령-관련 황반 변성에서, A β 는 망막 색소 상피 (RPE) 아래의 세포외 침착물인 드루젠의 여러 성분들 중 하나로서 확인되었다 (문헌 [Anderson, D.H. et al., Exp Eye Res (2004) 78: 243-256]). 최근의 연구는 마우스에서의 A β 와 황반 변성 사이의 잠재적 연관성을 나타내었다 (문헌 [Yoshida, T. et al., J Clin Invest (2005) 115: 2793-2800]). A β 침착 및 핵상 백내장의 증가가 AD 환자에서 발견된 바 있다 (문헌 [Goldstein, L.E. et al., Lancet (2003) 361: 1258-1265]). A β 수준을 감소시키는 화합물은 연령-관련 황반 변성을 감소시키거나 예방할 수 있었다.

[0011] 감마 세크레타제를 억제하는 화합물은 또한 수초화 손실과 연관된 상태, 예를 들어 다발성 경화증의 치료에 유용할 수 있다 (문헌 [Watkins, T.A., et al., Neuron (2008) 60: 555-569]).

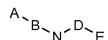
[0012] 조지타운 대학교 의료 센터(Georgetown University Medical Center) 연구자들에 의한 최근 연구는 감마-세크레타제 억제제가 외상성 뇌 손상으로부터의 장기간 손상을 예방할 수 있음을 시사한다 (문헌 [Loane, D. J., et al., Nature Medicine (2009): 1-3]).

[0013] A β 수준을 감소시키기 위한 논리적 접근법은 세크레타제의 작용을 차단하는 것이다. 보완적 접근법은 APP의 γ -세크레타제-매개 절단을 지시하여 보다 짧은 형태의 A β 를 대신 생성하는 것을 제공하는 특정 화합물의 작용에 의해 A β 1-42의 생성을 선택적으로 감소시키는 것이다. 이러한 보다 짧은 형태는 덜 쉽게 응집하는 것으로 보이며, 보다 짧은 형태의 A β 의 용액은 A β 1-42의 용액보다 덜 신경독성이다 (문헌 [Barten, Donna M.; Meredith, Jere E., Jr.; Zaczek, Robert; Houston, John G.; Albright, Charles F. Drugs in R&D (2006), 7(2), 87-97] 참조). 따라서, A β 1-42 생성을 선택적으로 감소시키는 화합물 및 그의 제약 조성물은, A β 의 과다생성으로부터의 손상을 예방할 유익한 작용제이며, 알츠하이머병, 다운 증후군, CAA, 및 봉입체 근염, DLB, 및 A β 가 과다생성되는 다른 장애의 치료에 유용하다.

발명의 내용

[0014] 본 개시내용의 제1 측면에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0015] <화학식 I>



[0016]

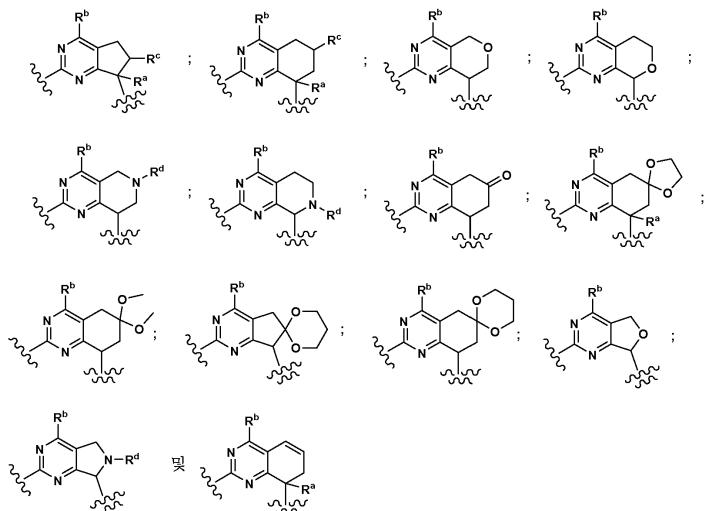
[0017] 상기 식에서,

[0018] A는 니트릴 기이고;

[0019] B는 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐은 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, C₁₋₃알킬아미노-C₁₋₆알콕시, 시아노, C₁₋₃디알킬아미노-C₁₋₆알콕시, 할로, 할로C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알킬, 히드록시, 메틸아미노 및 아미노로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0020]

D는



[0021]

[0022] 의 군으로부터 선택되고;

[0023] " "는 모 분자의 질소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0024] " "는 'E' 모이어티에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0025] R^a 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 및 히드록시로부터 선택되고;

[0026] R^b 는 $-NR^xR^y$ 이고, 여기서 R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, (C_{3-7} 시클로알킬) C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알킬 및 트리듀테로메틸로부터 선택되고, 여기서 (C_{3-7} 시클로알킬) C_{1-4} 알킬의 알킬 부분은 C_{1-4} 알콕시 기로 임의로 치환될 수 있거나; 또는 R^x 및 R^y 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 1개의 이중 결합을 임의로 함유하고 0, NR^z 및 S 로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^z 는 수소, C_{1-6} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시카르보닐로부터 선택되고; 고리는 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 할로, 할로 C_{1-4} 알킬, 히드록시, $-NR^fR^g$, 옥소, 스피로시클릭 디옥솔라닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^f 및 R^g 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알콕시카르보닐 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0027] R^c 는 수소, C_{1-4} 알킬술포닐, C_{1-4} 알킬술포닐아미도, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 디알킬아미노, C_{3-7} 시클로알킬아미노, 히드록시 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택되고;

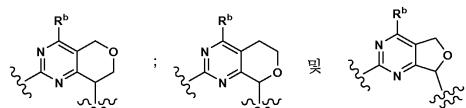
[0028] R^d 는 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알콕시카르보닐, C_{1-6} 알킬카르보닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{3-7} 시클로알킬술포닐, C_{3-7} 시클로알킬카르보닐, C_{1-6} 디알킬아미노 C_{1-4} 알킬카르보닐 및 할로 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 여기서 알콕시카르보닐, 알킬카르보닐 및 알킬술포닐의 알킬 부분은 C_{1-4} 디알킬아미노 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택된 1개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0029] E는 C_{1-6} 알킬, C_{4-6} 시클로알킬, (C_{4-7} 시클로알킬) C_{1-4} 알킬, 벤질, 페닐, 및 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 5-내지 6-원 헤테로방향족 고리로부터 선택되고, 여기서 페닐, 벤질의 페닐 부분 및 헤테로방향족 고리는 각각 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노, 할로, 할로 C_{1-6} 알콕시 및 할로 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0030] 본 발명은 이를 뿐만 아니라 하기 기재된 기타 중요한 목적에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 제1 측면의 제1 실시양태에서, 본 개시내용은 A가 니트릴 기인 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 제2 실시양태에서, B는 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐이 C_{1-6} 알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환된다. 제3 실시양태에서, E는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노, 할로, 할로 C_{1-6} 알콕시 및 할로 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이다. 제4 실시양태에서, D는



[0032]

로부터 선택된다.

[0034] 제5 실시양태에서, R^b 는 $-NR^xR^y$ 이고, 여기서 R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로

알킬, 히드록시C₁₋₄알킬 및 트리듀테로메틸로부터 선택되고, 여기서 (C₃₋₇시클로알킬)C₁₋₄알킬의 알킬 부분은 C₁₋₄알콕시 기로 임의로 치환될 수 있다.

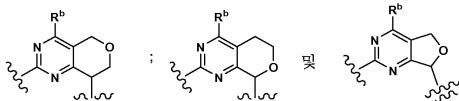
[0035] 제1 측면의 제6 실시양태에서, 본 개시내용은

[0036] A가 니트릴 기이고;

[0037] B가 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐이 C₁₋₆알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0038] E가 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 시아노, 할로, 할로C₁₋₆알콕시 및 할로C₁₋₆알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

[0039] D가



[0040]

의 군으로부터 선택되고;

[0042] R^b가 -NR^xR^y이고, 여기서 R^x 및 R^y가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O 및 NR^z로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^z가 C₁₋₆알킬 및 C₁₋₄알콕시카르보닐로부터 선택되고; 고리가 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, 할로, 할로C₁₋₄알킬, 히드록시, -NR^fR^g, 옥소 및 스피로사이클 디옥솔라닐의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^f 및 R^g가 독립적으로 수소, C₁₋₄알콕시카르보닐 및 C₁₋₆알킬로부터 선택된 것인

[0043] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

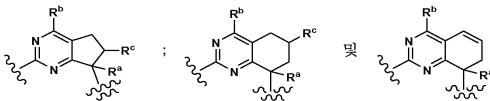
[0044] 제1 측면의 제7 실시양태에서, 본 개시내용은

[0045] A가 니트릴 기이고;

[0046] B가 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐이 C₁₋₆알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0047] E가 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 시아노, 할로, 할로C₁₋₆알콕시 및 할로C₁₋₆알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

[0048] D가



[0049]

의 군으로부터 선택된 것인

[0051] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0052] 제1 측면의 제8 실시양태에서, 본 개시내용은

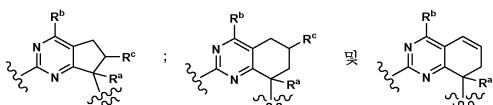
[0053] A가 니트릴 기이고;

[0054] B가 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐이 C₁₋₆알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0055] E가 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 시아노, 할로, 할로C₁₋₆알콕시 및 할로C₁₋₆알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개

의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

D가



의 군으로부터 선택되고;

R^b 가 $-NR^xR^y$ 이고, 여기서 R^x 및 R^y 가 독립적으로 수소, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬 및 히드록시 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고, 여기서 (C_{3-7} 시클로알킬) C_{1-4} 알킬의 알킬 부분이 C_{1-4} 알콕시 기로 임의로 치환될 수 있는 것인

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

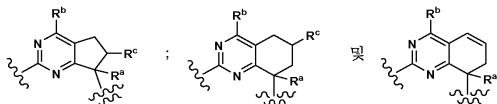
제1 측면의 제9 실시양태에서, 본 개시내용은

A가 니트릴 기이고;

B가 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐이 C₁₋₆알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

E가 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노, 할로, 할로 C_{1-6} 알콕시 및 할로 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 폐닐이고;

D가



의 군으로부터 선택되고;

R^b 가 $-NR^xR^y$ 이고, 여기서 R^x 및 R^y 가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 0 및 NR^z 로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^z 가 C_{1-6} 알킬 및 C_{1-4} 알콕시카르보닐로부터 선택되고; 고리가 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, 할로, 할로 C_{1-4} 알킬, 히드록시, $-NR^fR^g$, 옥소 및 스퍼로사이클 디옥솔라닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^f 및 R^g 가 독립적으로 수소, C_{1-4} 알콕시카르보닐 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 것인

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

제1 측면의 제10 실시양태에서, 본 개시내용은

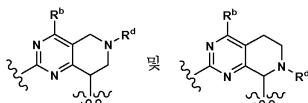
A가 니트릴 기이고;

B가 폐닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 폐닐 및 피리디닐이 C_{1-6} 알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

E가 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 시아노, 할로, 할로 C_{1-6} 알콕시 및 할로 C_{1-6} 알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 폐닐이고;

[0074]

D가



[0075]

로부터 선택된 것인

[0077]

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0078]

제1 측면의 제11 실시양태에서, 본 개시내용은

[0079]

A가 니트릴 기이고;

[0080]

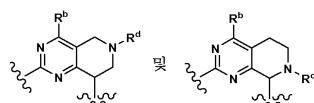
B가 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐이 C₁₋₆알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0081]

E가 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 시아노, 할로, 할로C₁₋₆알콕시 및 할로C₁₋₆알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

[0082]

D가



[0083]

로부터 선택되고;

[0085]

R^b가 -NR^xR^y이고, 여기서 R^x 및 R^y가 독립적으로 수소, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, C₁₋₆알킬, C₃₋₇시클로알킬, 히드록시C₁₋₄알킬 및 트리듀테로메틸로부터 선택되고, 여기서 (C₃₋₇시클로알킬)C₁₋₄알킬의 알킬 부분이 C₁₋₄알콕시 기로 임의로 치환될 수 있는 것인

[0086]

화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0087]

제1 측면의 제12 실시양태에서, 본 개시내용은

[0088]

A가 니트릴 기이고;

[0089]

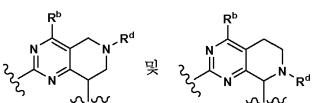
B가 페닐 및 피리디닐로부터 선택되고, 여기서 페닐 및 피리디닐이 C₁₋₆알콕시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0090]

E가 C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 시아노, 할로, 할로C₁₋₆알콕시 및 할로C₁₋₆알킬로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

[0091]

D가



[0092]

로부터 선택되고;

[0094]

R^b가 -NR^xR^y이고, 여기서 R^x 및 R^y가 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, O 및 NR^z로부터 선택된 1개의 추가의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4- 내지 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 고리를 형성하고; 여기서 R^z가 C₁₋₆알킬 및 C₁₋₄알콕시카르보닐로부터 선택되고; 고리가 C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알킬, 할로, 할로C₁₋₄알킬, 히드록시, -NR^fR^g, 옥소 및 스피로사이클 디옥솔라닐로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의로 치환되고; 여기서 R^f

및 R^g 가 독립적으로 수소, C_{1-4} 알콕시카르보닐 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택된 것인

- [0095] 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0096] 제1 측면의 제13 실시양태에서, B는 또한 피리미디닐을 포함할 수 있다.
- [0097] 제1 측면의 제14 실시양태에서, D의 부분으로서의 R^b 는 또한 SO_2C_{1-6} 알킬, 아세틸, 및 1 내지 3개의 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된 페닐을 포함할 수 있고; 추가로 여기서 R^2 의 부분으로서의 고리는 또한 스피로시클릭 테트라히드로 푸라닐을 포함할 수 있다.
- [0098] 제2 측면에서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 탑체 또는 회석제와 함께 포함하는, β -아밀로이드 웨티드 생성의 감소에 반응성인 장애의 치료를 위한 제약 조성물을 제공한다.
- [0099] 제3 측면에서, 본 개시내용은 β -아밀로이드 웨티드 생성의 감소에 반응성인 장애의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 β -아밀로이드 웨티드 생성의 감소에 반응성인 장애의 치료 방법을 제공한다. 제1 측면의 제1 실시양태에서, 상기 장애는 알츠하이머병 (AD), 다운 증후군, 경도 인지 장애 (MCI), 뇌 아밀로이드 혈관병증 (CAA), 루이 소체 치매 (DBL), 근위축성 측삭 경화증 (ALS-D), 봉입체 근염 (IBM), 연령-관련 황반 변성 및 암으로부터 선택된다. 제3 측면의 제2 실시양태에서, 상기 장애는 알츠하이머병 및 다운 증후군으로부터 선택된다. 제3 측면의 제3 실시양태에서, 상기 장애는 알츠하이머병이다.
- [0100] 본 개시내용의 다른 측면은 본원에 개시된 실시양태의 적합한 조합을 포함할 수 있다.
- [0101] 또 다른 측면 및 실시양태는 본원에 제공된 기재에서 찾아볼 수 있다.
- [0102] 본원에서 본 개시내용의 기재는 화학 결합의 법칙 및 원칙과 일치하도록 해석되어야 한다. 일부 경우에, 임의의 주어진 위치에서 치환기를 수용하기 위해 수소 원자를 제거하는 것이 필요할 수 있다.
- [0103] 본 개시내용에 포함된 화합물이 제약 작용제로서 사용하기에 적합하게 안정한 것들인 것으로 이해되어야 한다.
- [0104] 문자 내 특정한 위치에서의 임의의 치환기 또는 가변기의 정의는 그 문자 내 다른 위치에서의 그의 정의와 독립적인 것으로 의도된다.
- [0105] 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특히 출원 및 참고문헌은 그 전체내용이 본원에 참조로 포함된다. 불일치 경우에, 정의를 비롯한 본 개시내용이 우선할 것이다.
- [0106] 일부 경우에, 임의의 특정한 기에서의 탄소 원자의 개수는 기의 언급 앞에 나타낸다. 예를 들어, 용어 "할로 C_{1-6} 알콕시"는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 할로알콕시 기를 나타내고, 용어 " C_{1-4} 알콕시 C_{1-2} 알킬"은 1 내지 2 개의 탄소 원자의 알킬 기를 통해 모 문자 모이어티에 부착되는 1 내지 4개의 알콕시 기를 함유하는 알콕시 기를 나타낸다. 이러한 명시가 존재하는 경우에, 이들은 본원에 포함된 모든 다른 정의를 대체한다.
- [0107] 본원에 사용된 단수 형태는 문맥상 명백히 달리 지시되지 않는 한 복수 형태를 포함한다.
- [0108] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 문자 모이어티에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- [0109] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬"은 1, 2 또는 3개의 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0110] 본원에 사용된 용어 "알콕시알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 문자 모이어티에 부착된 알킬알콕시 기를 지칭한다.
- [0111] 본원에 사용된 용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 문자 모이어티에 부착된 알콕시 기를 지칭한다.
- [0112] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유도된 기를 지칭한다.
- [0113] 본원에 사용된 용어 "알킬아미노"는 R^x 가 알킬 기인 $-NHR^x$ 를 지칭한다.
- [0114] 본원에 사용된 용어 "알킬아미노알콕시"는 알콕시 기를 통해 모 문자 모이어티에 부착된 알킬아미노 기를 지칭한다.

- [0115] 본원에 사용된 용어 "알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- [0116] 본원에 사용된 용어 "알킬술포닐"은 술포닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기를 지칭한다.
- [0117] 본원에 사용된 용어 "알킬술포닐아미도"는 R^x 가 알킬 기인 $-C(O)NHS(O)R^x$ 를 지칭한다.
- [0118] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 를 지칭한다.
- [0119] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 $-C(O)-$ 를 지칭한다.
- [0120] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 지칭한다.
- [0121] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 14개의 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 포화 모노시클릭 탄화수소 고리계를 지칭한다.
- [0122] 본원에 사용된 용어 "(시클로알킬)알킬"은 1, 2 또는 3개의 시클로알킬 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0123] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬아미노"는 R^x 가 시클로알킬 기인 $-NHR^x$ 를 지칭한다.
- [0124] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0125] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬술포닐"은 술포닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0126] 본원에 사용된 용어 "디알킬아미노"는 R^x 및 R^y 가 각각 알킬 기인 $-NR^xR^y$ 를 지칭한다.
- [0127] 본원에 사용된 용어 "디알킬아미노알콕시"는 알콕시 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 디알킬아미노알킬 기를 지칭한다.
- [0128] 본원에 사용된 용어 "디알킬아미노알킬"은 1, 2 또는 3개의 디알킬아미노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0129] 본원에 사용된 용어 "디알킬아미노알킬카르보닐"은 카르보닐 기를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 디알킬아미노알킬 기를 지칭한다.
- [0130] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br 및 I를 지칭한다.
- [0131] 본원에 사용된 용어 "할로알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 할로알킬 기를 지칭한다.
- [0132] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 할로겐 원자로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0133] 본원에 사용된 용어 "히드록시"는 $-OH$ 를 지칭한다.
- [0134] 본원에 사용된 용어 "히드록시알킬"은 1, 2 또는 3개의 히드록시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0135] 본원에 사용된 용어 "메틸아미노"는 $-NHCH_3$ 을 지칭한다.
- [0136] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 $=O$ 를 지칭한다.
- [0137] 본원에 사용된 용어 "술포닐"은 $-SO_2-$ 를 지칭한다.
- [0138] 본 개시내용은 β -아밀로이드 펩티드 생성을 감소시키는 능력을 보유하는 모든 입체화학적 형태 또는 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0139] 본 개시내용의 특정 화합물은 또한, 분리될 수 있는 상이한 안정한 입체구조 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어 입체 장해 또는 고리 변형 때문인 비대칭 단일 결합에 대한 제한된 회전으로 인한 비틀림 비대칭은 상이한 이형태체의 분리를 가능하게 할 수 있다. 본 개시내용은 이들 화합물의 각각의 형태 이성질체 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0140] 본 개시내용은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적인 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상의 기술 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리

사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은 다양한 잠재적 용도, 예를 들어 생물학적 활성의 측정에서의 표준물 및 시약으로서의 용도를 가질 수 있다. 안정성 동위원소의 경우에, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적 또는 약동학적 특성을 유리하게 변경하는 잠재력을 가질 수 있다.

[0141] 본 개시내용의 특정 화합물은 쯔비터이온 형태로 존재할 수 있고, 본 개시내용은 이들 화합물의 각 쯔비터이온 형태 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0142] 본 개시내용의 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 합당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 적합하도록 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제점 또는 합병증 없이 환자의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 그의 의도되는 용도에 대해 효과적인, 수용성 또는 유용성이거나 수분산성 또는 유분산성인 본 개시내용의 화합물의 염 또는 쯔비터이온 형태를 나타낸다. 상기 염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 제조될 수 있거나, 또는 적합한 질소 원자를 적합한 산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠су포네이트, 비슬페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르су포네이트; 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미슬레이트, 헵타노에이트, 포르메이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄су포네이트, 락테이트, 말레이이트, 메시틸렌су포네이트, 메탄су포네이트, 나프틸렌су포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌су포네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 퍼슬레이트, 3-페닐프로프리오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 포스페이트, 글루타메이트, 비카르보네이트, 파라-톨루엔су포네이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 제약상 허용되는 부가염을 형성하는데 사용될 수 있는 산의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산 및 인산, 및 유기 산, 예컨대 옥살산, 말레산, 숙신산 및 시트르산을 포함한다.

[0143] 염기성 부가염은 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 카르복시 기를 적합한 염기, 예컨대 금속 양이온의 히드록시드, 카르보네이트 또는 비카르보네이트, 또는 암모니아, 또는 1급, 2급 또는 3급 유기 아민과 반응시킴으로서 제조될 수 있다. 제약상 허용되는 염의 양이온은 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄, 뿐만 아니라 비독성 4급 아민 양이온, 예컨대 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 에틸아민, 트리부틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸피페리딘, N-메틸모르폴린, 디시클로헥실아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질페네틸아민 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

[0144] 요법에서 사용하기 위해 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 그의 제약상 허용되는 염을 미가공 화합물질로서 투여하는 것이 가능한 경우에, 활성 성분을 제약 조성물로서 제공하는 것이 가능하다. 따라서, 본 개시내용은 치료 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 추가로 제공한다. 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 상기 기재된 바와 같다. 담체(들), 희석제(들) 또는 부형제(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이고 그의 수용자에게 유해하지 않다는 관점에서 허용가능해야 한다. 본 개시내용의 또 다른 측면에 따라, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 혼합하는 것을 포함하는, 제약 제제의 제조 방법이 또한 제공된다.

[0145] 치료 효과를 달성하기 위한 화학식 I의 화합물의 투여량은 환자의 연령, 체중 및 성별, 및 투여 방식과 같은 인자 뿐만 아니라, 목적하는 β -AP 감소의 정도 및 관련된 질환의 특정한 장애에 대해 사용되는 특정한 화합물의 효능에 따라 달라질 것이다. 또한, 특정한 화합물의 치료제 및 투여량이 단위 투여 형태로 투여될 수 있으며, 따라서 단위 투여 형태가 상대적 활성 수준을 반영하기 위해 당업자에 의해 조정될 것임이 고려된다. 사용될 특정한 투여량 (및 1일당 투여될 횟수)에 관한 결정은 의사의 판단에 속하며, 목적하는 치료 효과를 생성하기 위한 본 발명의 특정한 상황에 대한 투여량의 적정에 의해 달라질 수 있다.

[0146] 본원에 기재된 바와 같은 β -AP 생성과 관련된 임의의 상태를 앓고 있거나 이를 앓을 가능성이 있는 인간을 비롯한 포유동물에 대한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 조성물의 적합한 용량, 일반적으로 1일 용량은 비경구로 투여될 경우에 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 바람직하게는 약 0.1 내지 2 mg/kg일 것이다. 경구 투여에 있어서, 용량은 약 0.1 내지 약 75 mg/kg 체중, 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/kg 체중의 범위일 수 있다. 활성 성분은 바람직하게는 동일 용량으로 1일 1 내지 4회 투여될 것이다. 그러나, 통상적으로 소량의 투여량이

투여되며, 치료되는 숙주에 대한 최적의 투여량이 결정될 때까지 투여량을 점차 증가시킨다. 우수한 임상 실무에 따르면, 어떠한 유해하거나 부적절한 부작용도 유발하지 않으면서 효과적인 항-아밀로이드 효과를 생성할 농도 수준으로 본 발명의 화합물을 투여하는 것이 바람직하다. 그러나, 화합물의 실제 투여량은 치료할 상태, 투여되는 화합물의 선택, 선택된 투여 경로, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 및 환자 증상의 중증도를 비롯한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이라는 것을 이해할 것이다.

[0147] 제약 제제는 임의의 적절한 경로, 예를 들어 경구 (협측 또는 설하 포함), 직장, 비내, 국소 (협측, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 비경구 (피하, 피내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 경막내, 병변내, 정맥내 또는 피내 주사 또는 주입 포함) 경로에 의한 투여에 적합화시킬 수 있다. 이러한 제제는 제약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 예를 들어 활성 성분을 담체(들) 또는 부형제(들)와 결합시켜 제조될 수 있다.

[0148] 경구 투여에 적합화된 제약 제제는 이산 단위, 예컨대 캡슐 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액; 식용 품 또는 흡; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 에멀젼으로서 제공될 수 있다.

[0149] 예를 들어, 정제 또는 캡슐 형태로의 경구 투여에 있어서, 활성 약물 성분은 제약상 허용되는 비독성의 경구용 불활성 담체, 예컨대 에탄올, 글리세롤, 물 등과 조합될 수 있다. 분말은, 화합물을 적합한 미세 크기로 분쇄하고, 유사하게, 예를 들어, 전분 또는 만니톨로서 식용 탄수화물과 같은 분쇄된 제약 담체와 혼합하여 제조된다. 향미제, 보존제, 분산화제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0150] 캡슐은, 상기 기재된 바와 같이 분말 혼합물을 제조하고 형성된 젤라틴 외피에 충전시킴으로써 제조한다. 충전 작업 전에, 활택제 및 윤활제, 예컨대 콜로이드성 실리카, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 고체 폴리에틸렌 글리콜을 분말 혼합물에 첨가할 수 있다. 봉해제 또는 가용화제, 예컨대 한천-한천, 탄산칼슘 또는 탄산나트륨을 또한 첨가하여 캡슐을 복용했을 때 의약의 이용률을 개선시킬 수 있다.

[0151] 추가로, 목적하거나 필요한 경우에, 적합한 결합제, 윤활제, 봉해제 및 착색제가 또한 혼합물 내로 혼입될 수 있다. 적합한 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당, 예컨대 글루코스 또는 베타-락토스, 옥수수 감미제, 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 트라가칸트 또는 알긴산나트륨, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다. 이들 투여 형태에 사용되는 윤활제는 올레산나트륨, 염화나트륨 등을 포함한다. 봉해제는 전분, 메틸 셀룰로스, 한천, 벤토나이트, 크산탄 검 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 정제는, 예를 들어 분말 혼합물을 제조하고, 과립화하거나 슬러그화하고, 윤활제 및 봉해제를 첨가하고, 정제로 압착함으로써 제제화된다. 분말 혼합물은 적합하게 분쇄된 화합물을 상기 기재된 바와 같은 희석제 또는 베이스, 및 임의로 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴 또는 폴리비닐 피롤리돈, 용해 지연제, 예컨대 파라핀, 흡수 촉진제, 예컨대 4급 염 및/또는 흡수제, 예컨대 벤토나이트, 카올린 또는 인산이칼슘과 혼합함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 결합제, 예컨대 시럽, 전분 페이스트, 아카디아 점액, 또는 셀룰로스 또는 중합체 물질의 용액으로 습윤화시키고, 스크린으로 통과시켜 과립화될 수 있다. 과립화에 대한 대안으로, 분말 혼합물을 타정기에 통과시킬 수 있으며, 그 결과, 과립으로 부수어지는 불완전하게 형성된 슬러그가 생성된다. 스테아르산, 스테아레이트 염, 활석 또는 미네랄 오일을 첨가함으로써 과립을 윤활시켜 정제 형성 다이에 점착되는 것을 방지할 수 있다. 이어서, 윤활된 혼합물을 정제로 압착한다. 본 개시내용의 화합물은 또한 자유 유동 불활성 담체와 조합되고, 과립화 또는 슬러그화 단계를 거치지 않고 정제로 직접 압착될 수 있다. 헬락의 밀봉 코팅, 당 또는 중합체 물질의 코팅, 및 왁스의 광택 코팅으로 이루어지는 투명 또는 불투명 보호 코팅이 제공될 수 있다. 상이한 단위 투여량을 구별하기 위해 이들 코팅에 염료가 첨가될 수 있다.

[0152] 용액, 시럽 및 엘릭시르와 같은 경구 유체는 주어진 양이 예정량의 화합물을 함유하도록 하는 투여량 단위 형태로 제조될 수 있다. 시럽은 적합하게 가미된 수용액에 화합물을 용해시켜 제조할 수 있는 반면, 엘릭시르는 비독성 비허를의 사용을 통해 제조된다. 가용화제 및 유화제, 예컨대 에톡실화 이소스테아릴 알콜 및 폴리옥시에틸렌 소르비톨 에테르, 보존제, 향미 첨가제, 예컨대 페퍼민트 오일 또는 천연 감미제, 또는 사카린 또는 기타 인공 감미제 등이 또한 첨가될 수 있다.

[0153] 적절한 경우에, 경구 투여용 투여량 단위 제제는 마이크로캡슐화될 수 있다. 제제는 또한, 예를 들어 미립자 물질을 중합체, 왁스 등으로 코팅하거나 이에 포매시킴으로써 방출이 연장 또는 지속되도록 제조할 수 있다.

[0154] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한 리포솜 전달 시스템, 예컨대 소형 단층 소포, 대형 단층 소포 및 다층 소포의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 다양한 인지질, 예컨대 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린으로부터 형성될 수 있다.

[0155] 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 또한, 화합물 분자가 커플링된 개별 담체로서의 모노클로날

항체를 사용함으로써 전달될 수 있다. 화합물은 또한, 표적화가능한 약물 담체로서의 기용성 중합체와 커플링 될 수 있다. 이러한 중합체는 폴리비닐파롤리돈, 피란 공중합체, 폴리히드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리히드록시에틸아스파르트아미드페놀, 또는 팔리토일 잔기로 치환된 폴리에틸렌옥시드폴리리신을 포함할 수 있다. 추가로, 화합물은 약물의 제어 방출을 달성하는데 유용한 생분해성 중합체 부류, 예를 들어 폴리락트산, 폴립실론 카프로락톤, 폴리히드록시 부티르산, 폴리오르토에스테르, 폴리아세탈, 폴리디히드로피란, 폴리시아노아크릴레이트, 및 히드로겔의 가교 또는 양친매성 블록 공중합체에 커플링될 수 있다.

- [0156] 경피 투여에 적합화된 제약 제제는 연장된 기간 동안 수용자의 상피와 밀접하게 접촉된 채 유지되도록 의도된 별개의 패치로서 제공될 수 있다. 예를 들어, 활성 성분은 문헌 [Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)]에 일반적으로 기재된 바와 같이 이온영동법에 의해 패치로부터 전달될 수 있다.
- [0157] 국소 투여에 적합화된 제약 제제는 연고, 크림, 혼탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일로서 제제화될 수 있다.
- [0158] 안구 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 구강 및 피부의 치료를 위해, 제제는 바람직하게는 국소 연고 또는 크림으로서 적용된다. 연고로 제제화되는 경우에, 활성 성분은 파라핀계 또는 수흔화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스 또는 유중수 베이스를 사용하여 크림으로 제제화될 수 있다.
- [0159] 안구에 국소 투여하기에 적합화된 제약 제제는, 활성 성분이 적합한 담체, 특히 수성 용매 중에 용해 또는 혼탁되어 있는 점안제를 포함한다.
- [0160] 구강에 국소 투여하기에 적합화된 제약 제제는 로젠지, 파스틸 및 구강 세정제를 포함한다.
- [0161] 직장 투여에 적합화된 제약 제제는 좌제 또는 관장제로서 제공될 수 있다.
- [0162] 담체가 고체인 비강 투여에 적합화된 제약 제제는 코로 들이쉬는 방식으로, 즉 코에 밀착 유지하여 분말 용기로부터 비도를 통해 빠르게 흡입함으로써 투여되는 조 분말을 포함한다. 비강 스프레이 또는 점비제로서 투여하기 위한, 담체가 액체인 적합한 제제는 활성 성분의 수용액 또는 오일 용액을 포함한다.
- [0163] 흡입에 의한 투여에 적합화된 제약 제제는 다양한 유형의 계량식 용량 가압 에어로졸, 네뷸라이저 또는 취입기에 의해 생성될 수 있는 미립자 분진 또는 미스트를 포함한다.
- [0164] 질내 투여에 적합화된 제약 제제는 폐사리, 탬폰, 크림, 젤, 페이스트, 품 또는 스프레이 제제로서 제공될 수 있다.
- [0165] 비경구 투여에 적합화된 제약 제제는 항산화제, 완충제, 정박테리아제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 등장성이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 혼탁화제 및 중점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 혼탁액을 포함한다. 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있고, 사용 직전에 단지 멸균된 액체 담체, 예를 들어 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조 (동결건조) 상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 혼탁액은 멸균 분말, 과립 및 경제로부터 제조될 수 있다.
- [0166] 특히 상기 언급된 성분 이외에도, 제제는 해당 제제의 유형과 관련된 분야에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있는 것으로 이해되어야 한다 (예를 들어, 경구 투여에 적합한 것은 향미제를 포함할 수 있음).
- [0167] 본 개시내용은 이제 특정 실시양태와 관련하여 기재될 것이며, 이는 그의 범주를 제한하려는 것은 아니다. 반면, 본 개시내용은 특히 청구범위의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함한다. 따라서, 구체적 실시양태를 포함하는 하기 실시예는 본 개시내용의 한 실시를 예시할 것이며, 실시예는 특정 실시양태의 예시 목적을 위한 것이고, 그의 절차 및 구상 측면의 가장 유용하고 용이하게 이해되는 기재로 여겨지는 것을 제공하기 위해 제시되는 것으로 이해된다.
- [0168] 본 출원의 화합물은 합성 유기 화학 업계에 공지된 합성 방법 또는 당업자에 의해 인정되는 그의 변형법과 함께, 하기 기재된 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용되는 모든 참고문헌은 그 전체 내용이 본원에 참조로 포함된다.
- [0169] 화합물은 본 섹션에서 기재된 반응 및 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절한 용매 중에서 수행되며, 변형이 이루어지기에 적합하다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 기재에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차를 비롯한 모든 제안된 반응 조건이 그 반응에 대

한 표준 조건이 되도록 선택되며 이는 당업자에 의해 용이하게 인지되어야 한다는 것을 이해하여야 한다. 유기 합성의 당업자는, 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기가 제안되는 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것을 이해한다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 당업자에게 용이하게 인지될 것이며, 그에 따라 대안적 방법들이 사용되어야 한다.

[0170] 본 개시내용의 화합물의 합성에 유용한 출발 물질은 당업자에게 공지되어 있고, 용이하게 제조될 수 있거나 또는 상업적으로 입수 가능하다.

[0171] 하기 기재된 방법은 예시의 목적으로 제공되며, 특히 청구범위의 범주를 제한하려는 것은 아니다. 통상의 보호 기를 사용하여 관능기를 보호하고, 이어서 보호기를 제거하여 본 개시내용의 화합물을 제공하는 화합물을 제조하는 것이 필요할 수 있음을 인지할 것이다. 본 개시내용에 따른 보호기의 사용과 관련된 상세사항은 당업자에게 공지되어 있다.

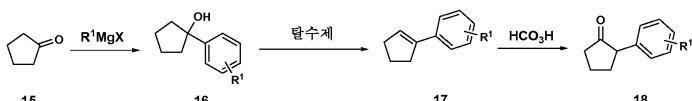
[0172] 특히 하기 예시된 반응식 및 실시예를 비롯하여 본 출원에 사용된 약어들은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 사용된 약어들 중 일부는 하기와 같다:

[0173] 명세서 및 실시예에 사용된 화학물질 약어는 하기와 같이 정의된다: "dba" = 디벤질리덴아세톤; "t-Bu" = tert-부틸; "DCM" = 디클로로메탄; "LDA" = 리튬 디이소프로필아미드; "Ph" = 폐닐; "TFA" = 트리플루오로아세트산; "Et" = 에틸; "DMF" = N,N-디메틸포름아미드; "OAc" = 아세테이트; "h" = 시간, "min" = 분; 및 "THF" = 테트라하이드로푸란.

[0174] 본 개시내용의 화합물의 제조에 유용한 방법의 예가 반응식 1 내지 21에서 예시된다.

[0175] 반응식은 표제 화합물의 제조에 사용되는 2,4-디클로로-7-아릴-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘의 합성을 위한 다양한 경로를 요약한다. 반응식 1에 예시된 바와 같이, 시클로펜타논 15를 다양한 아릴마그네슘 할라이드와 반응시켜 3급 알콜 16을 제조할 수 있다. 탈수제, 예컨대 무기 산 또는 티오닐 클로라이드의 존재 하에, 이러한 3급 알콜로부터 물을 제거하여 올레핀 17을 수득할 수 있다. 과산화제, 예컨대 퍼포름산으로 처리함에 따라, 올레핀 17을 2-아릴시클로펜타논 18로 변형시킬 수 있다. 문헌 [Abu Thaher, B.; Koch, P.; Del Amo, V.; Knochel, P.; Laufer, S. *Synthesis* 2008, 2, 225-228].

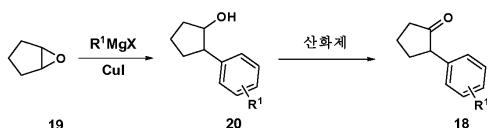
[0176] <반응식 1>



[0177]

[0178] 대안적으로, 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 시클로펜텐옥시드 19를 구리 염, 예컨대 아이오딘화구리의 존재 하에 다양한 아릴마그네슘 할라이드로 처리한 후, 생성된 알콜 20을 산화시켜 2-아릴시클로펜타논 18을 제조할 수 있다. 상기 산화는 당업자에게 공지된 수많은 산화제에 의해 수행될 수 있고, 데스-마르틴(Dess-Martin) 퍼아이오디난을 사용하여 탁월한 결과를 달성할 수 있다. 문헌 [Dess, D. B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155-4156].

[0179] <반응식 2>

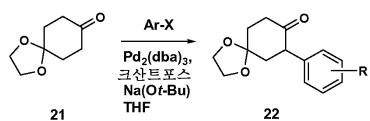


[0180]

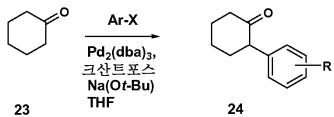
[0181] 제1항의 화합물의 제조에 유용한 추가의 케톤은 문헌 [O. Dirat et al., *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 1295]에 기재된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 반응식 3에 기재되어 있는 이 방법은 4-위치에서 아세탈 또는 케탈을 혼입시키는 이용가능한 케톤 21의 알파-아릴화 (문헌 [Fox et al., *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122, 1360])에 의존적이다. 상응하는 케톤 출발 물질 21은 상업적으로 입수 가능하거나, 또는 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있고, 다양한 아세탈 (에틸렌 글리콜 케탈, 또는 1,3-프로판디올, 메탄올, 에탄올 등을 비롯한 다른 알콜의 케탈 포함)이 사용될 수 있다. 이러한 화학을 동등하게 잘 수행하여, 비치환된 알파-아릴 케톤 24를 생성한다.

[0182]

<반응식 3>



여기서 X = Br, I



여기서 X = Br, I

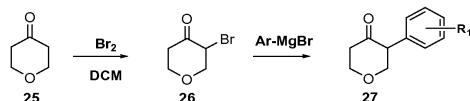
[0183]

[0184]

추가의 알파-아릴 케톤은 반응식 4에 나타낸 화학을 이용하여 제조될 수 있으며, 여기서 전형적으로 브로민화제로서 디클로로메탄 또는 피롤리딘 히드로트리브로마이드 중 브로민을 사용하여 테트라히드로-4H-페란-4-온을 브로민화시킨다. 이어서, 생성된 알파-브로모 케톤을 그리냐르(Grignard) 시약과 반응시키고, 아릴 기의 이동 후, 목적 알파-아릴 케톤 27을 수득한다.

[0185]

<반응식 4>

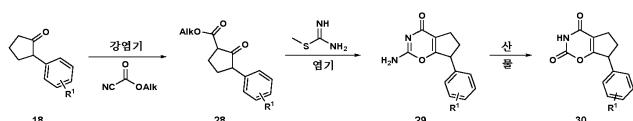


[0186]

반응식 5에 나타낸 바와 같이, 2-아릴시클로펜타논 18을 강염기, 예컨대 LDA로 탈양성자화시키고, 알킬시아노포르메이트로 처리하여 케토에스테르 28을 수득하고, 이를 2-메틸-2-티오슈도우레아와 반응시켜 2-아미노-7-아릴-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-4(5H)-온 29를 수득할 수 있다. 후자의 화합물을 산-촉매화 가수분해하여 7-아릴-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 30을 형성한다. 문헌 [Larsen, J. S.; Christensen, L.; Ludvig, G.; Jorgensen, P. T.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 2000, 3035-3038].

[0188]

<반응식 5>

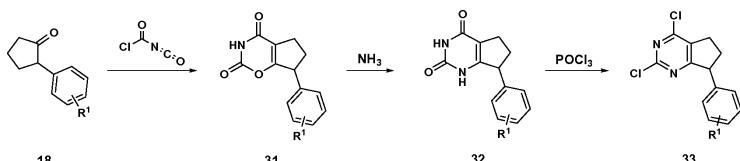


[0189]

대안적으로, 7-아릴-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 31은 2-아릴시클로펜타논 18과 N-(클로로카르보닐)이소시아네이트의 반응에 의해 이용가능하다 (반응식 6). 7-아릴-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 31을 물 중 암모니아로 후속 처리하고, 이어서 옥시염화인을 사용하여 염소화시켜, 2,4-디클로로-7-아릴-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 33을 수득한다.

[0191]

<반응식 6>

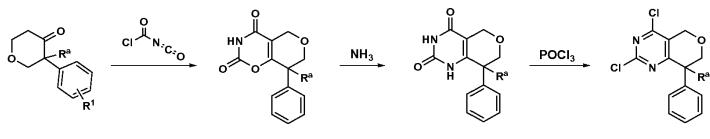


[0192]

반응식 6에 기재된 합성과 유사한 방식으로, 추가의 케톤을 N-(클로로카르보닐)이소시아네이트와 반응시켜 추가의 옥사진 디온 35를 수득할 수 있고, 이를 암모니아와 반응시켜 페리미딘 디온 36을 수득할 수 있다 (반응식 7). 이어서, 염소화로 중간체 디클로라이드 37을 수득한다. 유사한 방식으로, 이 화학을 반응식 3에서 생성된 케탈-보호된 케톤을 사용하여 수행함으로써 상응하는 용합된 디클로로페리미딘을 제조할 수 있다 (반응식 8).

[0194]

<반응식 7>



[0195]

34

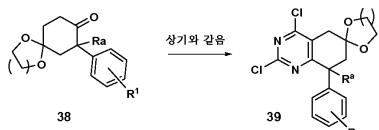
35

36

37

[0196]

<반응식 8>



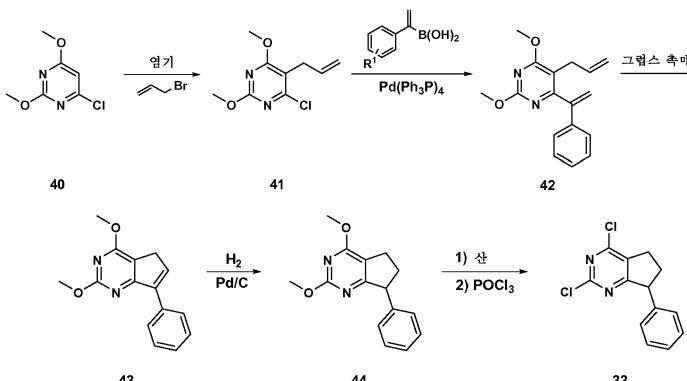
[0197]

[0198]

2,4-디클로로-7-아릴-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 33의 합성은 또한 반응식 9에 기재된 경로에 따라 수행될 수 있다. 4-클로로-2,6-디메톡시페리미딘 40을 강염기, 예컨대 n-부틸리튬 또는 2,2,6,6-테트라메틸페리미딘으로 탈양성자화시키고, 알릴 브로마이드로 켄칭하여 5-알릴-4-클로로-2,6-디메톡시페리미딘 41을 수득할 수 있다. 문헌 [Nencka, R.; Votruba, I.; Hrebabecky, H.; Jansa, P.; Tloust'ova, E.; Horska, K.; Masojidkova, M.; Holy, A. J. Med. Chem. 2007, 50, 6016-6023]. 후자의 화합물을 팔라듐 촉매, 예컨대 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐의 존재 하에 α -스티릴보론산과 반응시켜 화학식 42의 화합물을 수득할 수 있고, 이를 그립스(Grubbs) 조건 하에 폐환 올레핀 복분해 처리하여 2,4-디메톡시-7-아릴-5H-시클로펜타[d]페리미딘 43을 형성할 수 있다. 문헌 [Grubbs, R. H. Handbook of Metathesis, 2003, First Edition, Wiley-VCH]. 화합물 43의 이중 결합을 환원시켜 2,4-디메톡시-7-아릴-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 44를 수득하고, 이를 산-촉매화 가수분해시키고, 이어서 옥시염화인을 사용하여 염소화시켜 중간체 33을 수득할 수 있다.

[0199]

<반응식 9>



[0200]

43

44

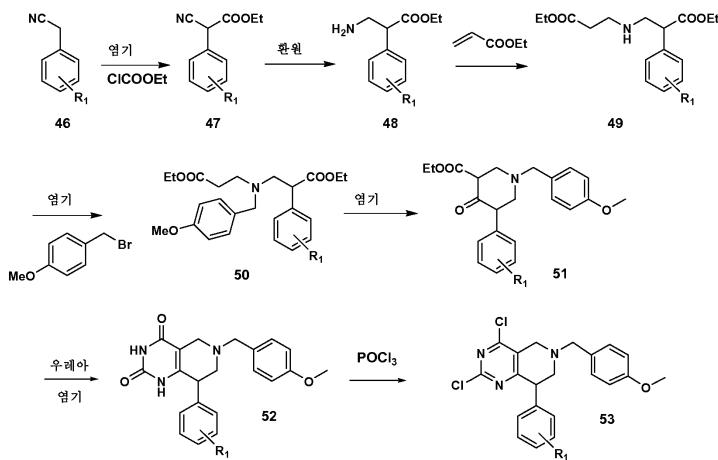
33

[0201]

제1항의 화합물 부류의 추가 구성원은 반응식 10에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 벤조니트릴의 카르복실화에 이어서, 금속 촉매작용 (탄소상 팔라듐 또는 유사한 방법)을 이용하여 단순 환원시켜, 치환된 베타-아미노에스테르 48을 수득한다. 아크릴산 에스테르와 축합시켜 중간체 49를 수득하고, 이를 질소 상에서 알킬화시켜, R^d 치환기에 직접적으로 접근 가능하게 할 수 있거나, 또는 나타낸 화학을 이용하여 p-메톡시벤질 기로 보호하여 이후에 탈보호하고 R^d 를 도입할 수 있다. 이어서, 중간체 50을 염기 (통상적으로 KOt-Bu)의 존재 하에 고리화시켜 베타-케토 에스테르 51을 수득한다. 염기성 조건 하에서 베타-케토 에스테르 51과 우레아를 축합시켜 페리미딘 디온 중간체 52를 수득하고, 이어서 이를 표준 조건 하에 염소화시켜 디클로라이드 53을 수득할 수 있다. 상기 디클로라이드를 통상적인 방식 (하기 참조)으로 제1항의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0202]

<반응식 10>



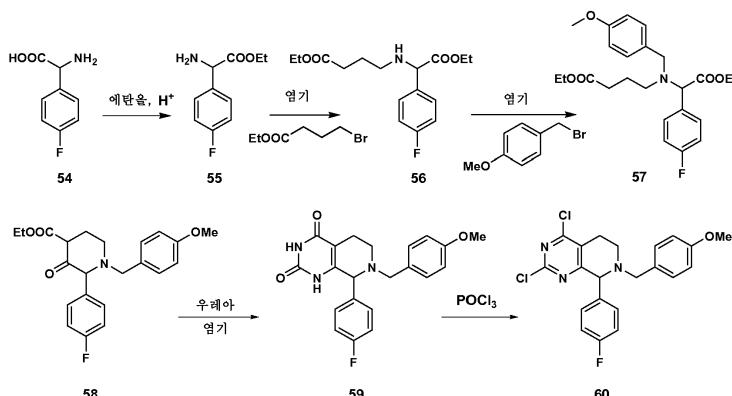
[0203]

[0204]

제1항의 화합물 부류의 추가 구성원은 반응식 11에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다. 아미노산의 에스테르화에 이어서, 에틸 4-브로모부티레이트를 사용하여 알킬화시켜 중간체 56을 수득하고, 이를 질소 상에서 알킬화시켜 R^d 치환기에 직접적으로 접근가능하게 할 수 있거나, 또는 나타낸 화학을 이용하여 p-메톡시벤질 기로 보호하여 이후에 탈보호하고 R^d 를 도입할 수 있다. 이어서, 중간체 57을 염기 (통상적으로 KOt-Bu)의 존재 하에 고리화시켜 베타-케토 에스테르 58을 수득한다. 염기성 조건 하에서 베타-케토 에스테르 58과 우레아를 축합시켜 피리미딘 디온 중간체 59를 수득하고, 이어서 이를 표준 조건 하에 염소화시켜 디클로라이드 60을 수득할 수 있다. 상기 디클로라이드를 통상적인 방식 (하기 참조)으로 제1항의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0205]

<반응식 11>



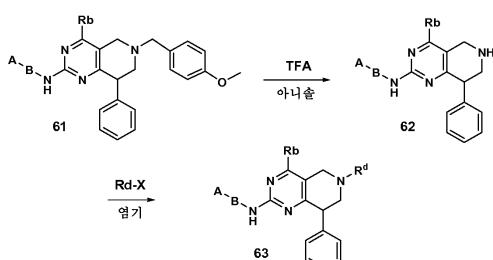
[0206]

[0207]

반응식 12에 나타낸 바와 같이, 구조 61의 화합물 상의 질소 원자를 보호하는데 사용된 디메톡시벤질 기를, 예를 들어 강산 (양이온 스캐빈저로서의 아민솔의 존재 하의 TFA)의 작용에 의해 탈보호하여 유리 아민을 수득할 수 있고, 이어서 이를, 예를 들어 아실화, 솔포닐화 또는 알킬화에 의해 일반적 방식으로 추가 유도체화하여 제1항의 추가의 화합물을 제조할 수 있다. 유사하게, 반응식 13에 나타낸 바와 같은 위치 이성질체 64 아민을 동일한 화학에 참여시켜 제1항의 추가 부류의 화합물에 접근시킨다.

[0208]

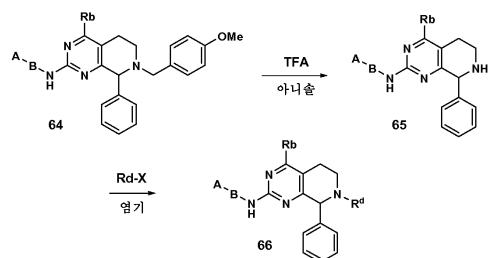
<반응식 12>



[0209]

[0210]

<반응식 13>



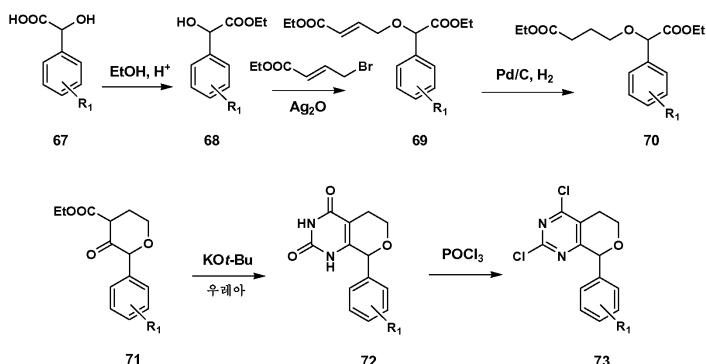
[0211]

[0212]

추가의 유사체는 반응식 14에 상술된 화학에 의해 제조될 수 있다. 피서 조건 하에 시판되는 히드록시산 67로부터 에스테르를 형성하고, 이어서 산화은(I) 촉매작용 하에 알콜을 알킬화시킨다. 올레핀을 환원시키고 고리화시켜, 베타-케토 에스테르 71을 수득한다. KOt-Bu 및 우레아를 사용하여 피리미딘 디온을 형성하고, 이어서 POCl_3 을 사용하여 염소화시켜 디클로라이드 73을 수득하고, 이를 반응식 19에 기재된 바와 같이 제1항의 화합물로 진행된다.

[0213]

<반응식 14>



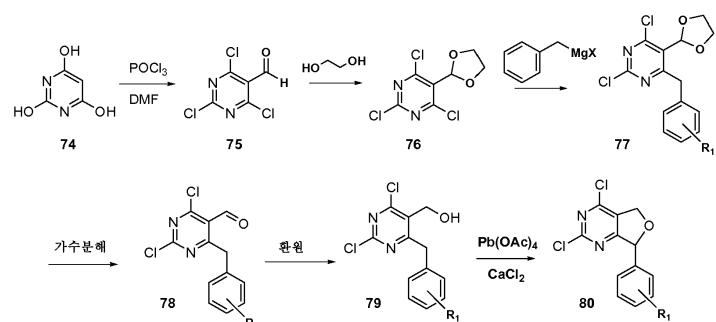
[0214]

[0215]

추가의 유사체는 반응식 15에 나타낸 화학을 이용하여 제조될 수 있다. DMF 중에서 피리미딘-2,4,6-트리올을 POCl_3 과 반응시켜 염소화 알데히드 75를 수득한다. 알데히드를 보호한 후, 그리냐르 시약과 반응시켜 디클로라이드 시약 77을 생성한다. 가수분해성 탈보호 및 알데히드의 알콜로의 환원 후, 납 테트라아세테이트의 작용에 의해 테트라히드로푸란 고리를 폐환시켜, 치환된 디클로라이드 80을 수득할 수 있고, 이어서 이것을 하기 기재된 방법에 따라 사용하여 추가의 제1항의 화합물을 제조할 수 있다.

[0216]

<반응식 15>



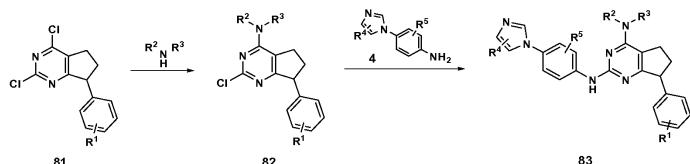
[0217]

[0218]

2,4-디클로로-7-아릴-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 81을 1급 및 2급 아민과 선택적으로 반응시켜 2-아미노 유도체 82를 수득하고, 이를 가열 하에 아닐린 4와 커플링시켜 표제 화합물 83을 형성할 수 있다 (반응식 16). 상기 커플링은 산성 조건 하에 (예를 들어, 아세트산 사용) 또는 염기성 조건 하에 (예를 들어, 수소화나트륨 사용) 수행될 수 있다. 대안적으로, 커플링은 금속 촉매작용 하에 문현에 공지되어 있는 조건을 이용하여, 예를 들어 수성 공용매 혼합물 (전형적으로 THF/물 또는 디옥산/물) 중에서 강염기 (NaOt-Bu) 또는 Na_2CO_3 의 존재 하에 팔라듐 크산트포스 촉매를 사용하여 완성될 수 있다.

[0219]

<반응식 16>



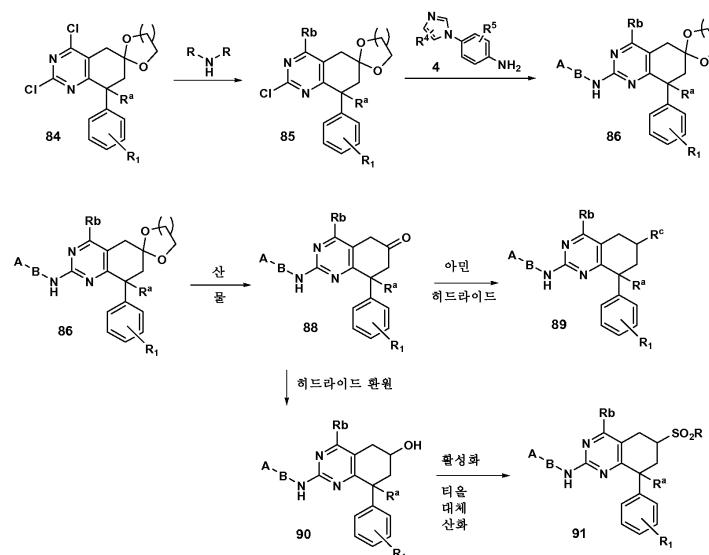
[0220]

[0221]

추가의 제1항의 화합물은, 중간체 86의 제조를 위해 이미 기재되어 있는 방식으로 적절한 케탈-함유 디클로라이드를 아민 및 아닐린과 축합시켜 제조될 수 있다(반응식 17). 예를 들어 수성 산을 사용하여 케탈을 탈보호하여, 케톤 88(추가 화합물의 생성에 매우 유용한 중간체임)을 생성한다. 케톤을 환원적 조건(환원적 알킬화) 하에 아민과 직접 축합시켜 치환된 아민 화합물 89를 제조할 수 있다. 대안적으로, 케톤을 히드라이드 시약, 예컨대 NaBH_4 또는 LiAlH_4 를 사용하여 환원시켜 알콜을 수득할 수 있다. 알콜 90을 예를 들어 메탄술포네이트로서 활성화시키고, 이어서 친핵체(티올, 아지드 또는 다른 친핵체 포함)로 대체할 수 있다. 티올을 산화시켜 술록시드 및 술폰을 제조한다. 아지드를 환원시켜 아민으로 용이하게 되도록 하고, 이를 또한 추가로 알킬화시켜 추가의 제1항의 화합물을 수득할 수 있다.

[0222]

<반응식 17>



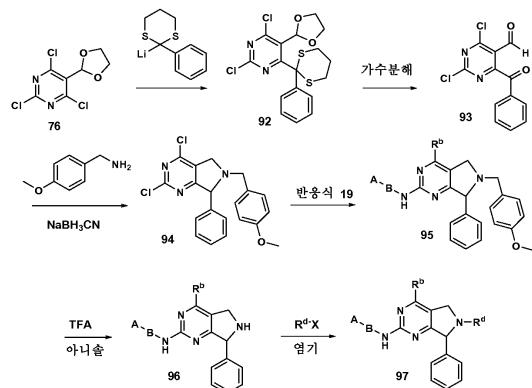
[0223]

[0224]

제1항의 유사체의 제조를 위한 추가의 방법은 반응식 18에 기재되어 있다. 다시 알데히드 76으로 출발하여, 리튬화 페닐디티안을 첨가하여 중간체 92를 수득한다. 보호기를 탈보호하여 케토 알데히드 93을 수득하고, 이를 후속적인 환원적 알킬화에 의해 치환된 피롤리딘 94로 폐환시킬 수 있다. 아민에 목적 R^d 치환기를 직접적으로 도입할 수 있거나, 또는 반응식에 기재된 바와 같이 보호기(4-메톡시벤질 포함)가 도입된 아민을 사용할 수 있다. 본원의 방법에 따라, 이에 따라 수득된 디클로라이드를 제1항의 화합물로 변환시킬 수 있다. 이어서, 당업자에게 공지되어 있는 방법을 이용하여, 예컨대 TFA(양이온 스캐빈저로서 아니솔 함유)를 사용하여 4-메톡시벤질 기를 탈보호하고, 이어서 공지된 방법을 이용하여 추가로 알킬화, 아실화 또는 술포닐화시켜, 추가의 유사체를 제조할 수 있다.

[0225]

<반응식 18>



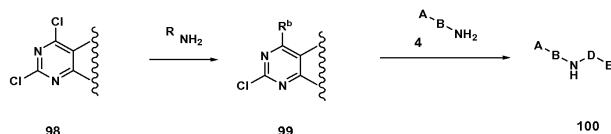
[0226]

[0227]

일반적인 방법으로, 상기 기재된 방법 또는 당업계에 공지된 다른 방법을 이용하여 제조된 추가의 피리미딘 디클로라이드를 반응식 19에 나타낸 바와 같은 추가의 제1항의 유사체로 변환시킬 수 있다. 피리미딘 디클로라이드를 아민과 반응시켜 클로라이드 99 (이는 제1항에 기재된 바와 같은 구조 D-E에 상응하고, 여기서 구조 D-E를 ABNH 단편에 부착시키는 결합은 대체가능한 클로라이드 기로서 활성화됨)를 수득한다. 이어서, 상기 기재된 방법 (반응식 16)에 따라 클로라이드 99를 아닐린 ABNH₂와 축합시켜 제1항의 표제 화합물을 제조한다.

[0228]

<반응식 19>



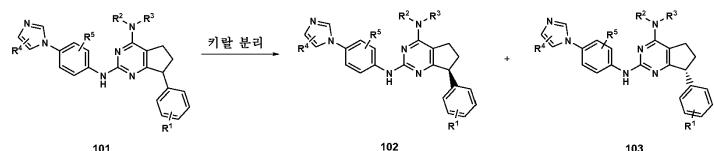
[0229]

[0230]

라세미 표제 화합물을 합리적 당업자에게 공지된 키랄 방법에 의해 분리하여 개별 거울상이성질체를 수득할 수 있다 (반응식 20). 이를 시클로펜타[d]피리미딘 시리즈로 하기로 나타냈으나, 본원에 기재된 다른 라세미 화합물에 동등하게 적용한다.

[0231]

<반응식 20>



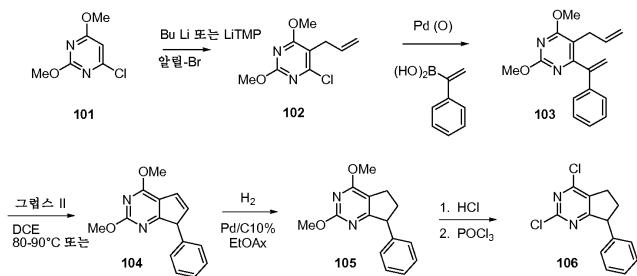
[0232]

[0233]

제1항의 화합물의 제조를 위한 추가의 방법을 반응식 20에 나타내었다. 시판되는 4-클로로-2,6-디메톡시피리미딘 101을 부틸리튬 또는 리튬 테트라메틸피페리다이드를 사용하여 탈양성자화시킨 후, 알릴화시켜, 보호된 피리미딘 102를 수득할 수 있다. 팔라듐 촉매작용 하에서의 페닐 비닐 보론산의 스즈키 커플링으로 디엔 103을 수득하고, 이를 그립스 II 촉매를 사용하는 표준 조건을 이용하는 폐환 복분해에 의해 효율적으로 고리화시킬 수 있다. 이어서, 올레핀을 환원시켜 중간체 105를 수득할 수 있다. 표준 조건 하에서의 탈보호 및 염소화는 디클로라이드 106을 제조하기 위한 추가의 경로를 제공하며, 이를 반응식 19에 나타낸 화학을 이용하여 제1항의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0234]

<반응식 20>



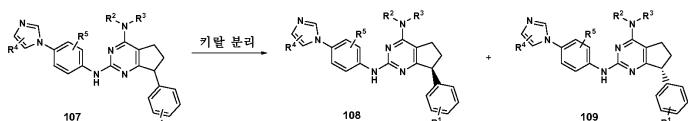
[0235]

[0236]

라세미 표제 화합물을 합리적 당업자에게 공지된 키랄 방법에 의해 분리하여 개별 거울상이성질체를 수득할 수 있다 (반응식 21). 이를 시클로펜타[d]피리미딘 시리즈로 하기로 나타냈으나, 본원에 기재된 다른 라세미 화합물에 동등하게 적용한다.

[0237]

<반응식 21>



[0238]

[0239]

"HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피에 대해 본원에 사용된 약어이다. "LC-MS"는, 질량 분광측정법 검출기가 장착된 HPLC에 대한 규정에 따라 수행된 고압 액체 크로마토그래피를 지칭한다. HPLC 용매 조건: "표준 조건" 하에서 수행된 것으로 기재된 경우에, 샘플을 메탄올 (1 mg/mL) 중에 용해시키고, 1.0mL/분의 용매 유량의 구배 프로그램을 사용하여 구동시켰다. 역상 정체용 HPLC: "표준 조건" 하에서 수행된 것으로 기재된 경우에, 샘플 (대략 20 mg)을 메탄올 (10 mg/mL) 중에 용해시키고, 30mm X 100 mm 워터스-아틀란티스(Waters-Atlantis) S5 칼럼 상에서 완충제 A 중 0% → 100% 완충제 B (완충제 A = 10% CH3OH/90% 물/0.1% TFA, 및 완충제 B = 90% MeOH/10% 물/0.1% TFA)의 10분 구배 용리 (40 mL/분)를 이용하여 정제하였다.

[0240]

양성자 NMR 스펙트럼은 브루커(Bruker) 400 또는 500 분광계 상에서 얻었다. 데이터는 고정 용매를 참조로 하였다.

[0241]

제공된 실시예는 본 개시내용의 추가 이해를 보조하려는 것이다. 사용된 특정한 물질, 종 및 조건은 본 발명의 구체적 실시양태를 추가로 예시하려는 것이고, 그의 해당한 범주를 제한하지 않는다.

[0242]

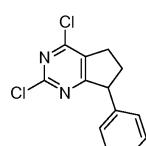
중간체의 합성

[0243]

제조예 G

[0244]

2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘

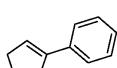


[0245]

중간체 G(1)

[0246]

시클로펜테닐벤젠



[0247]

에테르 중 페닐마그네슘 브로마이드의 3.0 M 용액 (49.7 mL, 149 mmol)에 THF (300 mL)를 첨가하였다. 0°C로 냉각시킨 이 용액에, 시클로펜타논 (13.23 mL, 149 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 얼음 (20 g)을 첨가하고, 이어서 침전물이 용해될 때까지 6N

HC1을 첨가하였다. 생성물을 에테르로 추출하였다. 합한 에테르성 층을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 시클로펜테닐벤젠 (21.49 g, 149 mmol, 100% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 145.1. ¹H NMR (500 MHz,

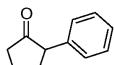
CDCl₃) δ ppm 7.48 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 7.35 (2H, t, *J*=7.8 Hz), 7.22 - 7.27 (1H, m), 6.22 (1H, t, *J*=2.1 Hz), 2.70 - 2.80 (2H, m), 2.52 - 2.64 (2H, m), 2.01 - 2.12 (2H, m).

[0250]

중간체 G(2)

[0252]

2-페닐시클로펜타논



[0253]

30% 과산화수소 (23 mL, 149 mmol) 및 85% 포름산 (100 mL, 2619 mmol)의 혼합물을 40°C에서 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 시클로펜테닐벤젠 (21.49 g, 149 mmol)에 조심스럽게 첨가하고, 생성된 2-상계를 실온에서 4시간 동안 격렬히 교반하였다. 발열 반응이 초기에 관찰되었다. 교반 말기에, 용액이 균질해졌다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 조심스럽게 켄칭하였다. 생성물을 에테르로 추출하였다. 합한 에테르성 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 생성물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-페닐시클로펜타논 (19.995 g, 125 mmol, 84% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺

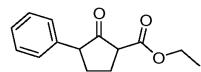
= 161.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 7.30 - 7.35 (2H, m), 7.19 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 3.28 - 3.37 (1H, m), 2.71 (1H, td, *J*=4.6, 2.7 Hz), 2.58 - 2.63 (1H, m), 2.43 - 2.55 (1H, m), 2.29 (1H, ddd, *J*=19.0, 10.5, 9.0 Hz), 2.07 - 2.21 (1H, m), 1.88 - 1.99 (1H, m).

[0255]

중간체 G(3)

[0257]

에틸 2-옥소-3-페닐시클로펜탄카르복실레이트



[0258]

-78°C에서 THF (200 mL) 중 디이소프로필아민 (6.62 mL, 46.8 mmol)의 용액에 헥산 중 n-부틸리튬의 1.6 M 용액 (29.3 mL, 46.8 mmol)을 첨가하였다. 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반하고, 건조 THF 50 mL 중 2-페닐시클로펜타논 (5 g, 31.2 mmol)의 용액으로 처리하였다. -78°C에서 30분 동안 교반한 후, 에틸 카르보노시아니데이트 (3.36 mL, 34.3 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 3시간에 걸쳐 교반하면서 25°C로 가온하였다. 반응 혼합물을 물 10 mL로 켄칭하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 에틸 2-옥소-3-페닐시클로펜탄카르복실레이트 (5.3 g, 22.82 mmol, 73% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

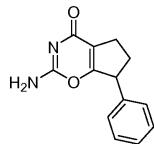
LC-MS ($M+K$)⁺ = 273.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm

7.32 - 7.39 (2H, m), 7.25 - 7.31 (1H, m), 7.19 - 7.25 (2H, m), 4.18 - 4.32 (2H, m), 3.29 - 3.55 (2H, m), 1.87 - 2.62 (4H, m), 1.28 - 1.39 (3H, m).

[0260]

중간체 G(4)

[0262] 2-아미노-7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-4(5H)-온



[0263]

[0264] 2-메틸-2-터븀(III)오스도우레이아 술페이트 (1.336 g, 9.61 mmol)를 물 (10 mL) 중에 용해시키고, KOH (1.128 g, 20.10 mmol)를 첨가하였다. 교반 하에, 에틸 2-옥소-3-페닐시클로펜탄카르복실레이트 (2.03 g, 8.74 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 물 및 에테르로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켜 2-아미노-7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-4(5H)-온 (1.22 g, 5.35 mmol, 61.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

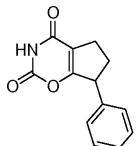
LC-MS ($M+H$)⁺ = 229.1. ¹H NMR (500 MHz, 디메틸суլ포시드-*d*6) δ

ppm 7.57 - 7.85 (2H, m), 7.08 - 7.47 (5H, m), 4.25 - 4.38 (1H, m), 1.72 - 2.73 (3H, m),
1.09 - 1.31 (1H, m).

[0265]

[0266] 중간체 G(5)

[0267] 7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[0268]

[0269] 2-아미노-7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-4(5H)-온 (900 mg, 3.94 mmol)을 3M 수성 염화수소 용액 (32 mL, 96 mmol) 중에 교반 하에 용해시켰다. 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (350 mg, 1.527 mmol, 38.7% 수율)을 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 230.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (1H,

br s), 7.35 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.20 (1H, t,
J=7.6 Hz), 2.82 - 2.91 (1H, m), 2.61 - 2.79 (2H, m), 2.11 - 2.21 (1H, m).

[0270]

[0271] 또는

[0272]

2-페닐시클로펜타논 (19.995 g, 125 mmol) 및 N-(클로로카르보닐)이소시아네이트 (23.70 g, 225 mmol)의 용액을 58°C에서 1시간 동안 및 130°C에서 45분 동안 교반하였다. 생성된 타르화 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 포화 수성 중탄산나트륨 용액으로 중화시켰다. 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (3.751 g, 16.36 mmol, 13% 수율)을 갈색빛 고체로서 수득하였다.

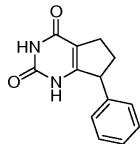
LC-MS ($M+H$)⁺ = 230.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34

(1H, br s), 7.35 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 7.27 - 7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.20 (1H, t,
J=7.6 Hz), 2.82 - 2.91 (1H, m), 2.61 - 2.79 (2H, m), 2.11 - 2.21 (1H, m).

[0273]

[0274] 중간체 G(6)

[0275] 7-페닐-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]파리미딘-2,4(3H,5H)-디온



[0276]

[0277] 물 중 진한 암모니아 (80 mL, 16.36 mmol) 중 7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (3.751 g, 16.36 mmol)의 용액을 350 mL 고압 플라스크에서 5시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 7-페닐-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]파리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (3.73 g, 16.34 mmol, 100% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

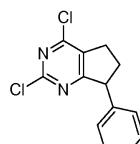
LC-MS ($M+H$)⁺ = 229.1. ¹H NMR (500 MHz,

디메틸суլ포시드-*d*6) δ ppm 7.34 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 7.26 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 5.39 (1H, br s), 4.14 (1H, d, *J*=7.3 Hz), 2.43 - 2.68 (2H, m), 1.80 - 1.88 (2H, m).

[0278]

제조예 G

[0280] 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



[0281]

[0282] 포스포릴 트리클로라이드 (14.93 mL, 163 mmol) 중 7-페닐-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]파리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (1.241 g, 5.44 mmol)의 용액을 마이크로웨이브로 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 열음이 용융되면, 생성물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (3.132 g, 72%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

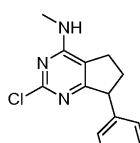
LC-MS ($M+H$)⁺ = 265.0.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.31 - 7.37 (2H, m), 7.27 (1H, d, *J*=7.0 Hz), 7.15 (2H, d, *J*=7.9 Hz), 4.44 (1H, t, *J*=8.2 Hz), 3.09 - 3.18 (1H, m), 2.97 - 3.06 (1H, m), 2.73 (1H, ddd, *J*=9.0, 4.7, 4.6 Hz), 2.26 (1H, ddd, *J*=8.5, 7.0, 6.7 Hz).

[0283]

제조예 Ga

[0285] 2-클로로-N-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[0286]

[0287] THF (3700 μ L) 중 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (제조예 G) (395 mg, 1.49 mmol)의 용액에 THF 중 2M MeNH₂ (3700 μ L, 7.45 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반되도록 하였다. 반응이 완결되었을 때, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 젤에 적용하였다. EtOAc/Hex로 용리시켜 목적 2-클로로-N-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (80.8 mg, 0.220 mmol, 69.1% 수율)을 수득하였다.

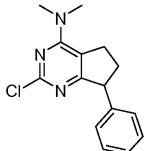
LC-MS (M+H)⁺ = 260.1. ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 7.07 (3H, dd, *J*=8.5, 5.5 Hz), 6.96 (2H, t, *J*=8.7 Hz), 4.72 (1H, br s), 4.23 (1H, t, *J*=7.2 Hz), 3.09 (3H, d, *J*=4.9 Hz), 2.67 - 2.77 (1H, m), 2.58 - 2.67 (2H, m), 2.01 - 2.11 (1H, m).

[0288]

제조예 Gb

[0289] 2-클로로-N,N-디메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



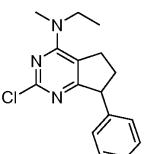
[0290]

[0291] MeOH (2 mL) 중 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (200 mg, 0.754 mmol) 및 과량의 디메틸아민 (3.77 mL, 7.54 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-N,N-디메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (207 mg, 0.756 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 274.2.

제조예 Gc

[0292] 2-클로로-N-에틸-N-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



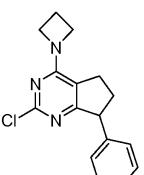
[0293]

[0294] MeOH (2 mL) 중 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (150 mg, 0.566 mmol) 및 과량의 N-메틸에탄아민 (0.486 mL, 5.66 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-N-에틸-N-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (163 mg, 0.566 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 288.2.

제조예 Gd

[0295] 4-(아제티딘-1-일)-2-클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



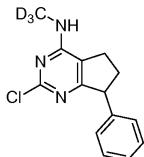
[0296]

[0297] 메탄올 (1 mL) 중 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (150 mg, 0.566 mmol) 및 과량의 아제티딘 (162 mg, 2.83 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 4-(아제티딘-1-일)-2-클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (162 mg, 0.567 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 286.3.

제조예 Ge

[0305] 2-클로로-N-트리듀테로메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



[0306]

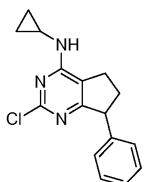
[0307] 메탄올 (3 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (350 mg, 1.236 mmol) 및 트리듀테로메틸아민 히드로클로라이드 (174 mg, 2.472 mmol)의 용액에 DIPEA (0.432 mL, 2.472 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 젤상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-N-트리듀테로메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0308]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 281.2.

[0309] 제조예 Gf

[0310] 2-클로로-N-시클로프로필-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



[0311]

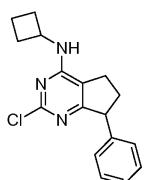
[0312] NMP (2 mL) 중 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (170 mg, 0.641 mmol)의 용액에 시클로프로판아민 (110 mg, 1.924 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물 8 mL를 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과하고, 공기 건조시켜 조 2-클로로-N-시클로프로필-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (175 mg, 0.612 mmol, 96% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[0313]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 286.1

[0314] 제조예 Gg

[0315] 2-클로로-N-시클로부틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



[0316]

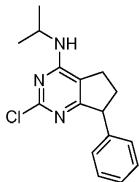
[0317] NMP (2 mL) 중 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (160 mg, 0.60 mmol)의 용액에 시클로부탄아민 (129 mg, 1.81 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물 8 mL를 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과하고, 공기 건조시켜 조 2-클로로-N-시클로부틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (177 mg, 0.57 mmol, 94% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 어떠한 정제도 없이 사용하였다.

[0318]

LC- MS ($M+H$)⁺ = 300.1

[0319] 제조예 Gh

[0320] 2-클로로-7-페닐-N-이소프로필-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[0321]

[0322] NMP (2 mL) 중 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (172 mg, 0.65 mmol)의 용액에 프로판-2-아민 (115 mg, 1.95 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물 8 mL를 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 고체를 여과하고, 공기 건조시키고, 바이오타지(Biotage) (12g, 헥산-70%EtOAc)로 정제하여 2-클로로-N-이소프로필-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (154 mg, 0.535 mmol, 82% 수율)을 수득하였다.

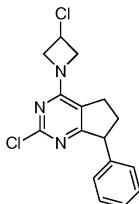
¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30 (2 H, t, *J*=7.5 Hz), 7.20 - 7.25 (1 H, m), 7.15 (1 H, d, *J*=1.5 Hz), 7.13 (1 H, s), 4.53 (1 H, d, *J*=7.3 Hz), 4.37 - 4.45 (1 H, m), 4.23 - 4.28 (1 H, m), 2.58 - 2.78 (3 H, m), 2.10 - 2.17 (1 H, m), 1.27 - 1.29 (6 H, m).

[0323]

[0324] 제조예 Gi

[0325] 2-클로로-4-(3-클로로아제티딘-1-일)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



[0326]

[0327] N-메틸-2-페롤리디논 (2.0 mL) 중 3-클로로아제티딘, HCl (217 mg, 1.697 mmol), 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (150 mg, 0.566 mmol) 및 DIEA (0.395 mL, 2.263 mmol)의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 물 (8 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성물이 침전되었으며, 이를 여과하고, 물로 행구고 공기건조시켰다.

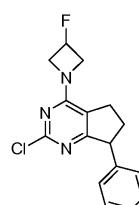
LC-MS (M+H)⁺ = 320.0. ¹H NMR (500 MHz,

클로로포름-*d*) δ ppm 7.21 - 7.39 (m, 3 H) 7.14 (d, *J*=7.02 Hz, 2 H) 4.65 - 4.84 (m, 3 H) 4.34 - 4.48 (m, 2 H) 4.23 (dd, *J*=9.16, 6.41 Hz, 1 H) 3.00 (dd, *J*=8.85, 5.80 Hz, 1 H) 2.83 - 2.93 (m, 1 H) 2.54 - 2.72 (m, 1 H) 2.02 - 2.20 (m, 1 H).

[0328]

[0329] 제조예 Gj

[0330] 2-클로로-4-(3-플루오로아제티딘-1-일)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



[0331]

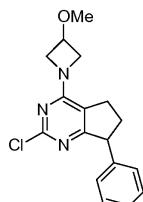
[0332] 3-플루오로아제티딘을 제조예 Gi의 방식으로 제조예 G와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 304.1. ¹H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm 7.19 - 7.37 (m, 3 H) 7.15 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H) 5.39 - 5.52 (m, 1 H) 4.59 (dd, *J*=14.88, 10.15, 5.19, 4.88 Hz, 2 H) 4.30 - 4.50 (m, 2 H) 4.23 (dd, *J*=9.00, 6.26 Hz, 1 H) 2.96 - 3.07 (m, 1 H) 2.84 - 2.96 (m, 1 H) 2.56 - 2.70 (m, 1 H) 2.05 - 2.21 (m, 1 H).

[0333]

[0334] 제조예 Gk

[0335] 2-클로로-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



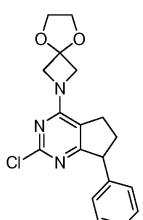
[0336]

[0337] 3-메톡시아제티딘을 제조예 Gi의 방식으로 제조예 G와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0338] LC-MS (M+H)⁺ = 316.1.

[0339] 제조예 G1

[0340] 2-(2-클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-5,8-디옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄



[0341]

[0342] 아제티딘-3-온을 제조예 Gi의 방식으로 제조예 G와 반응시켜 1-(2-클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)아제티딘-3-온을 수득하였다. LC-MS (M+H)⁺ = 300.0. 벤젠 (2965 μL) 중 에틸렌 글리콜 (119 μL, 2.135 mmol), 1-(2-클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)아제티딘-3-온 (320 mg, 1.068 mmol) 및 4-메틸벤젠술폰산, H₂O (20.31 mg, 0.107 mmol)의 혼합물을 딘-스타크(Dean-stark) 장치에서 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

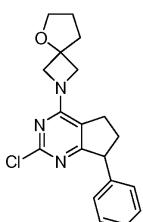
LC-MS (M+H)⁺ = 344.0. ¹H NMR (500 MHz, *클로로포름-d*) δ ppm

7.21 - 7.40 (m, 3 H) 7.15 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H) 4.35 - 4.53 (m, 4 H) 4.23 (dd, *J*=9.00, 6.26 Hz, 1 H) 4.03 (s, 4 H) 2.96 - 3.09 (m, 1 H) 2.80 - 2.96 (m, 1 H) 2.51 - 2.70 (m, 1 H) 2.03 - 2.16 (m, 1 H).

[0343]

[0344] 제조예 Gm

[0345] 2-(2-클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-5-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄



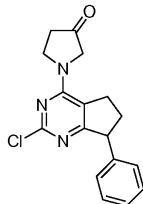
[0346]

[0347] 5-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄을 제조예 Gi의 방식으로 제조예 G와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 342.1.

[0349] 제조예 Gn

1-(2-클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)파롤리딘-3-온



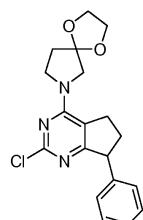
[0351]

파롤리딘-3-온을 제조예 Gi의 방식으로 제조예 G와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 314.1.

[0354] 제조예 Go

7-(2-클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난



[0356]

[0357] 벤젠 (1169 μ L) 중 에틸렌 글리콜 (46.9 μ L, 0.841 mmol), 1-(2-클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)파롤리딘-3-온 (중간체 Gn) (132 mg, 0.421 mmol) 및 4-메틸벤젠술폰산, H_2O (8.00 mg, 0.042 mmol)의 혼합물을 딘-스타크 장치에서 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나(PHENOMENEX LUNA) C18 30 x100 mm, 용매 A = 95:5 H_2O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄, 용매 B = 5:95 H_2O / ACN 중 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 40 mL/분, 30-100, 20분)로 정제하여 7-(2-클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-1,4-디옥사-7-아자스피로[4.4]노난 (24 mg, 0.067 mmol, 15.94% 수율)을 수득하였다.

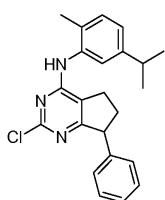
LC-MS (M+H)⁺ = 358.1. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ

ppm 7.31 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 7.20 - 7.25 (1 H, m), 7.15 (2 H, d, *J*=7.63 Hz), 4.21 (1 H, dd, *J*=9.16, 6.10 Hz), 4.01 - 4.06 (4 H, m), 3.89 - 3.97 (2 H, m), 3.77 - 3.84 (2 H, m), 3.26 (1 H, ddd, *J*=15.03, 8.62, 5.95 Hz), 3.13 (1 H, ddd, *J*=14.95, 8.85, 5.80 Hz), 2.53 - 2.63 (1 H, m), 2.17 (2 H, t, *J*=7.17 Hz), 2.03 - 2.12 (1 H, m).

[0358]

[0359] 제조예 Gp

2-클로로-N-(5-이소프로필-2-메틸페닐)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



[0361]

[0362] NMP (부피: 7543 μ l) 중 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (500 mg, 1.886 mmol)의 용액에 5-이소프로필-2-메틸아닐린 (281 mg, 1.886 mmol) 및 DIPEA (329 μ l, 1.886 mmol)를 첨가하였다.

생성된 혼합물을 120°C가 되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 물 (2 x 10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 톰슨(Thomson) 40g, 0 - 35% EtOAc/헥산)로 정제하여 2-클로로-N-(5-이소프로필-2-메틸페닐)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (81421-078-01) (220 mg, 0.582 mmol, 30.9% 수율)을 수득하였다.

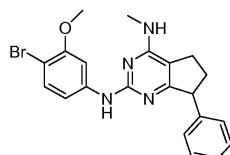
LC-MS (M+H)⁺ = 378.1. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.30 - 7.41 (3 H, m), 7.19 - 7.26 (3 H, m), 7.16 (2 H, d, J=7.93 Hz), 7.11 (1 H, d, J=7.63 Hz), 4.27 (1 H, t, J=7.63 Hz), 2.91 (1 H, ddd, J=13.89, 6.87, 6.71 Hz), 2.77 - 2.86 (1 H, m), 2.61 - 2.76 (2 H, m), 2.24 (3 H, s), 2.03 - 2.13 (1 H, m), 1.27 (5 H, dd, J=7.02, 1.53 Hz).

[0363]

제조예 Gq

[0365]

N2-(4-브로모-3-메톡시페닐)-N4-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2,4-디아민



[0366]

[0367]

NMP (부피: 2 mL) 중 2-클로로-N-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (제조예 Ga) (0.24 g, 0.924 mmol), 4-브로모-3-메톡시아닐린 (0.187 g, 0.924 mmol) 및 H₂SO₄ (0.064 mL, 1.201 mmol)의 혼합물을 밀봉된 마이크로웨이브 투브 내 90°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물 20 mL에 부었다. 침전물을 여과로 수집하였다. 케이크를 공기 건조시켰다. 케이크를 최소량의 저온 MeOH로 연화처리하여 생성물 0.36 g (84%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

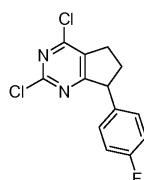
LC-MS (M+H)⁺ = 425.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.39 (1 H, br. s.), 7.68 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.53 (1 H, d, J=8.53 Hz), 7.34 - 7.42 (2 H, m), 7.24 - 7.34 (3 H, m), 6.94 (1 H, dd, J=8.66, 2.38 Hz), 4.36 - 4.51 (1 H, m), 3.83 (3 H, s), 3.05 (3 H, d, J=4.52 Hz), 2.79 - 2.95 (1 H, m), 2.59 - 2.77 (2 H, m), 1.93 - 2.12 (1 H, m).

[0368]

제조예 H

[0370]

2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘

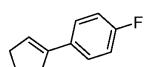


[0371]

중간체 H(1)

[0373]

1-시클로펜테닐-4-플루오로벤젠



[0374]

0°C에서 THF 중 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드의 0.5M 용액 (298 mL, 149 mmol)에 시클로펜타논 (13.23 mL, 149 mmol)을 조심스럽게 첨가하였다. 첨가가 종결된 후, 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 얼음 (10 g) 및 6N 수성 염산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 아황산 수소나트륨의 포화 수용액, 중탄산나트륨의 포화 수용액 및 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-시클로펜테닐-4-플루오로벤젠 (24.155 g, 149 mmol, 100% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

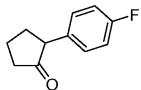
LC-MS ($M+H$)⁺ = 163.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35 - 7.42 (2H, m), 6.95 - 7.02 (2H, m), 6.06 - 6.13 (1H, m), 2.63 - 2.71 (2H, m), 2.47 - 2.56 (2H, m), 1.96 - 2.06 (2H, m).

[0376]

중간체 H(2)

[0378]

2-(4-플루오로페닐)시클로펜타논



[0379]

80% 포름산 (100 mL, 2618 mmol) 및 30% 과산화수소 (23 mL, 149 mmol)의 혼합물을 40°C에서 10분 동안 가온하였다. 생성된 용액을 1-시클로펜테닐-4-플루오로벤젠 (24.155 g, 149 mmol)에 교반 하에 조심스럽게 첨가하였다. 2-상계를 처음에 실온에서 교반하였다. 일정 기간 후, 자발적 발열 반응이 발생하였고, 온도가 약 50°C까지 상승하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 에테르를 첨가하고, 분리 깔때기의 내용물을 격렬히 진탕시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-플루오로페닐)시클로펜타논 (18.557 g, 104 mmol, 69.9% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0380]

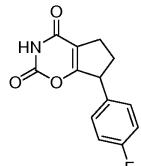
LC-MS ($M+H$)⁺ = 177.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.12 - 7.18 (2H, m), 6.98 - 7.04 (2H, m), 3.29 (1H, dd, *J*=11.6, 8.5 Hz), 2.42 - 2.54 (2H, m), 2.27 (1H, ddd, *J*=19.1, 10.5, 8.9 Hz), 2.12 - 2.20 (1H, m), 2.01 - 2.12 (1H, m), 1.87 - 1.99 (1H, m, *J*=11.7, 11.7, 8.2, 6.3 Hz).

[0381]

중간체 H(3)

[0383]

7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[0384]

2-(4-플루오로페닐)시클로펜타논 (18.557 g, 104 mmol) 및 카본이소시아네이티드산 클로라이드 (19.77 g, 187 mmol)의 혼합물을 58°C에서 1시간 동안 및 130°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각되면, 타르화 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (13.527 g, 54.7 mmol, 52.5% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0385]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 248.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.80 (1H,

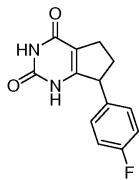
br s), 7.31 - 7.39 (2H, m), 7.16 - 7.22 (2H, m), 4.30 - 4.38 (1H, m), 2.63 - 2.73 (1H, m),

2.53 - 2.63 (2H, m), 1.84 - 1.95 (1H, m).

[0386]

중간체 H(4)

[0388] 7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온



[0389]

[0390] 진한 수산화암모늄 (150 mL, 3852 mmol) 중 7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (13.527 g, 54.7 mmol)의 용액을 고압 (350 mL) 용기 중에서 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 여과하였다. 침전물을 연속적으로 물로 세척하고 건조시켜 (먼저 필터를 통해 공기 통과시키고, 이어서 진공 펌프로 건조시킴), 7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (4.670 g, 18.97 mmol, 34.7% 수율)을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 247.3. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 11.70 - 11.81 (2H, br s), 7.31 - 7.39 (2H, m), 7.16 - 7.22 (2H, m), 4.30 - 4.38 (1H, m), 2.63 - 2.73 (1H, m), 2.53 - 2.63 (2H, m), 1.84 - 1.95 (1H, m).

[0391]

제조예 H

[0393]

2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[0394]

[0395] 옥시염화인 (11.81 mL, 127 mmol) 및 N,N-디메틸아닐린 (3.94 mL, 31.1 mmol) 중 7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (1 g, 4.06 mmol)의 용액을 110°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 열음에 조심스럽게 부었다. 열음이 용융되면, 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (700.0 mg, 2.472 mmol, 60.9% 수율)을 어두운 암홍색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 283.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

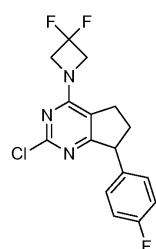
ppm 7.09 - 7.15 (2H, m), 7.03 (2H, t, J=8.5 Hz), 4.42 (1H, t, J=8.4 Hz), 3.10 (1H, dd, J=9.2, 4.6 Hz), 3.01 (1H, d, J=8.2 Hz), 2.73 (1H, d, J=8.9 Hz), 2.15 - 2.27 (1H, m).

[0396]

제조예 Ha

[0398]

2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[0399]

[0400] MeOH (18.400 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (제조예 H) (521 mg, 1.840 mmol)의 용액에 DIPEA (0.803 mL, 4.60 mmol)에 이어서 3,3-디플루오로아제티딘, HCl (358 mg, 2.76 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 한 다음, 진공 하에 놓축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (528 mg, 1.554 mmol, 84% 수율)을 투명한 무색 오

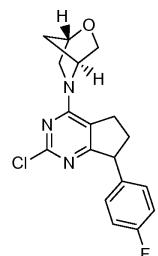
일로서 수득하였으며, 이는 정치시 결정화되었다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 340.0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05 - 7.13 (2 H, m), 6.94 - 7.02 (2 H, m), 4.60 (4 H, td, J =11.75, 4.27 Hz), 4.18 - 4.30 (1 H, m), 2.93 - 3.06 (1 H, m), 2.80 - 2.95 (1 H, m), 2.56 - 2.70 (1 H, m), 1.96 - 2.18 (1 H, m).

[0401]

제조예 Hb

(1S,4S)-5-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄



[0404]

MeOH (7064 μ L) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H) (200 mg, 0.706 mmol)의 용액에 (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 모노히드로클로라이드 (115 mg, 0.848 mmol) 및 DIPEA (271 μ L, 1.554 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (1S,4S)-5-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 (148 mg, 0.428 mmol, 60.6% 수율)을 수득하였다.

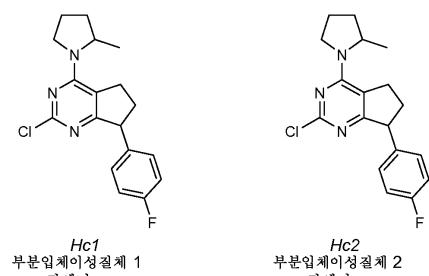
LC-MS ($M+H$)⁺ = 346.1.

1H NMR (500 MHz, $MeOD$) δ ppm 7.12 - 7.21 (2 H, m), 7.00 - 7.08 (2 H, m), 5.11 - 5.21 (1 H, m), 4.69 - 4.74 (1 H, m), 4.15 - 4.26 (1 H, m), 3.88 - 3.94 (2 H, m), 3.68 - 3.86 (2 H, m), 3.11 - 3.21 (1 H, m), 2.56 - 2.69 (1 H, m), 1.92 - 2.11 (2 H, m), 1.24 - 1.42 (2 H, m).

[0406]

제조예 Hc1 및 Hc2

2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[0409]

MeOH (7064 μ L) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H) (200 mg, 0.706 mmol)의 용액에 2-메틸피롤리딘 (82 μ L, 0.848 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성된 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 2종의 라세미 쌍의 부분입체이성질체 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-(2-메틸피롤리딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘을 수득하였다.

[0411] (Hc1, 부분입체이성질체 1, 라세미, 첫번째로 용리됨) (79.5 mg, 0.240 mmol, 33.9% 수율).

LC-MS (M+H)⁺ = 332.1; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.16

(2 H, d, *J*=5.49 Hz), 7.04 (2 H, s), 4.42 - 4.54 (1 H, m), 4.09 - 4.22 (1 H, m), 3.86 - 4.00 (1 H, m), 3.71 - 3.82 (1 H, m), 3.24 - 3.31 (1 H, m), 3.10 - 3.22 (1 H, m), 2.54 - 2.65 (1 H, m), 2.05 - 2.16 (2 H, m), 1.94 - 2.05 (2 H, m), 1.69 - 1.80 (1 H, m), 1.27 (3 H, d, *J*=6.10 Hz).

[0412]

(Hc2, 부분입체이성질체 2, 라세미, 두번째로 용리됨) (89.5 mg, 0.270 mmol, 38% 수율).

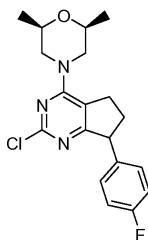
LC-MS (M+H)⁺ = 332.1; ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.14 (2 H, d, *J*=5.49 Hz), 6.99 - 7.08 (2 H, m), 4.42 - 4.54 (1 H, m), 4.13 - 4.22 (1 H, m), 3.86 - 4.00 (1 H, m), 3.71 - 3.83 (1 H, m), 3.25 - 3.32 (1 H, m), 3.14 - 3.25 (1 H, m), 2.52 - 2.67 (1 H, m), 2.05 - 2.19 (2 H, m), 1.94 - 2.05 (2 H, m), 1.68 - 1.78 (1 H, m), 1.19 - 1.32 (3 H, m).

[0414]

Hc1 및 Hc2에 대한 상태 입체화학은 결정하지 않았다.

[0416] 제조예 Hd

[0417] (2S,6R)-4-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-2,6-디메틸모르폴린



[0418]

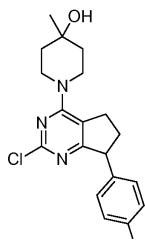
[0419] MeOH (7064 μL) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (제조예 H) (200 mg, 0.706 mmol)의 용액에 시스-2,6-디메틸모르폴린 (105 μL, 0.848 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 추가의 2 당량의 시스-2,6-디메틸모르폴린을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 다시 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 전공 하에 농축시켰다. 생성된 오일을 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,6R)-4-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-2,6-디메틸모르폴린 (223 mg, 0.616 mmol, 87% 수율)을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 332.1. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.11 - 7.24 (2 H, m), 6.99 - 7.09 (2 H, m), 4.39 - 4.51 (2 H, m), 4.20 (1 H, s), 3.70 (2 H, td, *J*=4.12, 2.44 Hz), 3.14 - 3.25 (1 H, m), 3.03 - 3.13 (1 H, m), 2.69 - 2.80 (2 H, m), 2.54 - 2.68 (1 H, m), 1.95 - 2.13 (1 H, m), 1.23 (6 H, d, *J*=6.10 Hz).

[0420]

[0421] 제조예 He

[0422] 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-4-메틸파페리딘-4-올



[0423]

[0424] MeOH (14.100 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (제조예 H) (400 mg, 1.413 mmol)의 용액에 4-메틸파페리딘-4-올 (163 mg, 1.413 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 전공 하에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산)로 정제하여 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-4-메틸

피페리딘-4-올 (374 mg, 1.034 mmol, 73.2% 수율)을 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 362.0. ¹H NMR (500 MHz, *MeOD*)

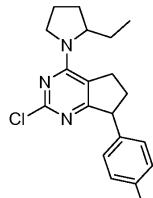
δ ppm 7.12 - 7.21 (2 H, m), 7.04 (2 H, t, *J*=8.85 Hz), 4.11 - 4.30 (3 H, m), 3.48 - 3.63 (2 H, m), 3.14 - 3.23 (1 H, m), 3.00 - 3.12 (1 H, m), 2.54 - 2.66 (1 H, m), 1.94 - 2.09 (1 H, m), 1.68 (4 H, t, *J*=4.12 Hz), 1.28 (3 H, s).

[0425]

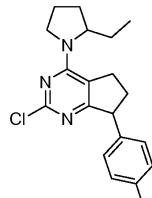
제조예 Hf1 및 Hf2

[0427]

2-클로로-4-(2-에틸피롤리딘-1-일)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



Hf1
부분입체이성질체 1
라세미



Hf2
부분입체이성질체 2
라세미

[0428]

2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H) (200 mg, 0.706 mmol) 및 2-에틸피롤리딘 (84 mg, 0.848 mmol)을 제조예 Hd에 따라 합하고 정제하여 2쌍의 라세미 부분입체이성질체 2-클로로-4-(2-에틸피롤리딘-1-일)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘을 수득하였다.

[0430]

(Hf1, 부분입체이성질체 1, 라세미, 첫번째로 용리됨) (77 mg, 0.223 mmol, 32% 수율)

[0431]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 346.

[0432]

(Hf2, 부분입체이성질체 2, 라세미, 두번째로 용리됨) (80 mg, 0.232 mmol, 33% 수율);

[0433]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 346.2.

[0434]

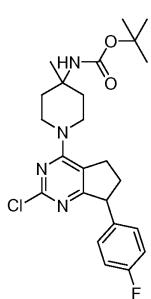
Hf1 및 Hf2에 대한 상대 입체화학은 결정하지 않았다.

[0435]

제조예 Hg

[0436]

tert-부틸 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일 카르바메이트



[0437]

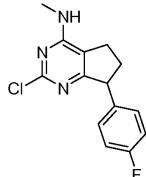
MeOH (14.100 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H) (400 mg, 1.413 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-일카르바메이트 (303 mg, 1.413 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 7일 동안 교반하였다. 이 때, 반응 혼합물을 전공 하에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산)로 정제하여 tert-부틸 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-4-메틸피페리딘-4-일카르바메이트 (159 mg, 0.345 mmol, 24.41% 수율)를 황색 밀포체로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 461.2. 1H NMR (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.12 - 7.22 (2 H, m), 6.98 - 7.09 (2 H, m), 4.19 (3 H, d, J =2.14 Hz), 3.38 - 3.56 (2 H, m), 3.13 - 3.25 (1 H, m), 3.02 - 3.13 (1 H, m), 2.53 - 2.67 (1 H, m), 2.11 - 2.24 (2 H, m), 1.96 - 2.08 (1 H, m), 1.53 - 1.65 (2 H, m), 1.47 (9 H, s), 1.37 (3 H, s).

[0439]

제조예 Hh

2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[0442]

2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (제조예 H) (500 mg, 1.766 mmol) 및 메탄아민 히드로클로라이드 (179 mg, 2.65 mmol)를 제조예 Ha에 따라 합하고 정제하여 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (344 mg, 1.239 mmol, 70.1% 수율)을 수득하였다.

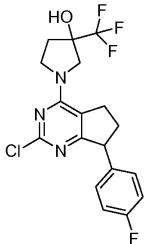
LC-MS ($M+H$)⁺ = 278.0. 1H NMR (500 MHz, *CDCl*₃) δ ppm 7.03

- 7.12 (2 H, m), 6.91 - 7.03 (2 H, m), 4.53 - 4.79 (1 H, m), 4.19 - 4.29 (1 H, m), 3.09 (3 H, d, J =4.88 Hz), 2.56 - 2.80 (3 H, m), 2.00 - 2.15 (1 H, m).

[0444]

제조예 Hi

1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)파롤리딘-3-올



[0447]

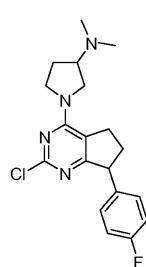
2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (제조예 H) (286 mg, 1.010 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)파롤리딘-3-올 (157 mg, 1.010 mmol)을 제조예 Hb에 따라 합하고 정제하여 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-3-(트리플루오로메틸)파롤리딘-3-올 (62% 수율)을 수득하였다.

[0449]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 402.0.

제조예 Hj

1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-일)-N,N-디메틸파롤리딘-3-아민



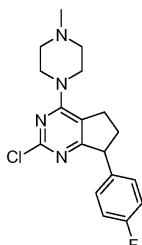
[0452]

[0453] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H) (100 mg, 0.353 mmol) 및 N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 (44.3 μ L, 0.353 mmol)을 제조예 Hb에 따라 합하고 정제하여 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸피롤리딘-3-아민 (109 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

[0454] LC-MS ($M+H$)⁺ = 361.2.

[0455] 제조예 Hk

[0456] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



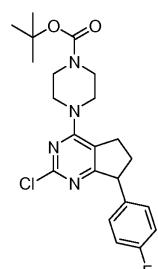
[0457]

[0458] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H) (100 mg, 0.353 mmol) 및 1-메틸피페라진 (39.2 μ L, 0.353 mmol)을 제조예 Hb에 따라 합하고 정제하여 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (109 mg, 0.314 mmol, 89% 수율)을 수득하였다.

[0459] LC-MS ($M+H$)⁺ = 347.2.

[0460] 제조예 Hl

[0461] tert-부틸 4-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



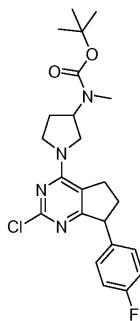
[0462]

[0463] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H) (100 mg, 0.353 mmol) 및 tert-부틸 1-피페라진카르복실레이트 (65.8 mg, 0.353 mmol)를 제조예 Hb에 따라 합하고 정제하여 tert-부틸 4-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (116.9 mg, 76% 수율)를 수득하였다.

[0464] LC-MS ($M+H$)⁺ = 433.3.

[0465] 제조예 Hm

[0466] tert-부틸 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)파롤리딘-3-일(메틸) 카르바메이트



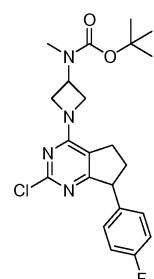
[0467]

[0468] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H) (100 mg, 0.353 mmol) 및 3-(N-tert-부톡시카르보닐-N-메틸아미노)페롤리딘 (69.4 μ L, 0.353 mmol)을 제조예 Hb에 따라 합하고 정제하여 tert-부틸 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)페롤리딘-3-일(메틸)카르바메이트 (148 mg, 94% 수율)를 수득하였다.

[0469] LC- MS ($M+H$)⁺ = 447.2.

제조예 Hn

[0471] tert-부틸 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)아제티딘-3-일(메틸)카르바메이트



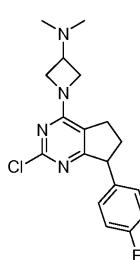
[0472]

[0473] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H) (100 mg, 0.353 mmol) 및 카르bam, 3-아제티디닐메틸-, 1,1-디메틸에틸 에스테르 (82 mg, 0.441 mmol)를 제조예 Hb에 따라 합하고 정제하여 tert-부틸 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)아제티딘-3-일(메틸)카르바메이트 (147 mg, 96% 수율)를 수득하였다.

[0474] LC- MS ($M+H$)⁺ = 377.1.

제조예 Ho

[0476] 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸아제티딘-3-아민



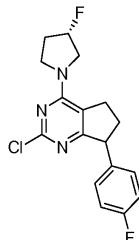
[0477]

[0478] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H) (100 mg, 0.353 mmol) 및 N,N-디메틸아제티딘-3-아민, 2 HCl (122 mg, 0.706 mmol)을 제조예 Hb에 따라 합하고 정제하여 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-N,N-디메틸아제티딘-3-아민 (정량적)을 수득하였다.

[0479] LC-MS ($M+H$)⁺ = 347.2.

[0480] 제조예 Hp1 및 Hp2

[0481] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-((S)-3-플루오로파롤리딘-1-일)-6,7-디히드로-5H 시클로펜타[d]파리미딘



[0482]

[0483] MeOH (4768 μ L) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (제조예 H) (135 mg, 0.477 mmol)의 용액에 DIPEA (208 μ L, 1.192 mmol)에 이어서 (S)-3-플루오로파롤리딘 (46.7 mg, 0.524 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반되도록 하였다.

[0484] 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔에 적용하고, EtOAc/Hex 구배로 용리시켜 2종의 부분입체이성질체 (Hp1 및 Hp2)를 수득하였다.

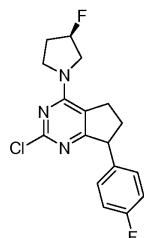
Hp1: LC-MS ($M+H$)⁺

= 336.2. 1 H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.06 - 7.13 (2 H, m), 6.93 - 7.00 (2 H, m), 5.32 (1 H, td, J =52.57, 3.17 Hz), 4.17 (1 H, dd, J =9.16, 5.49 Hz), 4.06 - 4.14 (1 H, m), 3.98 - 4.06 (1 H, m), 3.76 - 3.90 (2 H, m), 3.25 (1 H, ddd, J =15.11, 8.55, 6.26 Hz), 3.08 - 3.16 (1 H, m), 2.51 - 2.60 (1 H, m, J =13.20, 9.12, 9.12, 6.41 Hz), 2.32 - 2.42 (1 H, m), 2.00 - 2.17 (2 H, m). Hp2: LC-MS ($M+H$)⁺ = 336.2. 1 H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.06 - 7.14 (2 H, m), 6.94 - 7.02 (2 H, m), 5.25 - 5.40 (1 H, m), 3.99 - 4.24 (3 H, m), 3.75 - 3.92 (2 H, m), 3.19 - 3.28 (1 H, m), 3.10 - 3.19 (1 H, m), 2.57 (1 H, dddd, J =13.24, 8.74, 8.55, 4.58 Hz), 2.31 - 2.43 (1 H, m), 1.94 - 2.17 (2 H, m)

[0485]

[0486] 제조예 Hq

[0487] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-((R)-3-플루오로파롤리딘-1-일)-6,7-디히드로-5H 시클로펜타[d]파리미딘



[0488]

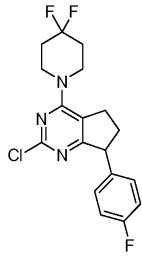
[0489] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (제조예 H)을 제조예 Hp1 및 Hp2에서 기재한 바와 같이 (R)-3-플루오로파롤리딘과 반응시켰다. 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 겔에 적용하고, EtOAc/Hex 구배로 용리시켜 합한 2종의 부분입체이성질체 (Hq)를 수득하였다.

[0490]

Hq1: LC-MS ($M+H$)⁺ = 336.0.

[0491] 제조예 Hr

[0492] 2-클로로-4-(4,4-디플루오로페리딘-1-일)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[0493]

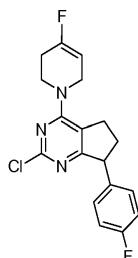
[0494] MeOH (3179 μL) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (제조예 H) (90 mg, 0.318 mmol)의 용액에, 4,4-디플루오로페리딘 (115 mg, 0.95 mmol)을 침가하였다. 반응물을 실온에서 교반되도록 하였다. 반응이 완결되었을 때, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카 젤에 적용하였다. EtOAc/Hex으로 용리시켜 목적 2-클로로-4-(4,4-디플루오로페리딘-1-일)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (80.8 mg, 0.220 mmol, 69.1% 수율)을 수득하였다.

[0495]

LC-MS (M+H)⁺ = 368.0.

[0496] 제조예 Hs

[0497] 2-클로로-4-(4-플루오로-5,6-디히드로페리딘-1(2H)-일)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



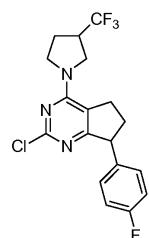
[0498]

[0499] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (제조예 H)을 제조예 Hc에서 기재한 바와 같이 4-플루오로-1,2,3,6-테트라히드로페리딘과 반응시켜 2-클로로-4-(4-플루오로-5,6-디히드로페리딘-1(2H)-일)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (제조예 Hs)을 수득하였다.

[0500]

제조예 Ht

[0501] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-(3-(트리플루오로메틸)페롤리딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[0502]

[0503] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (제조예 H)을 제조예 Hr에서 기재한 바와 같이 3-트리플루오로메틸페롤리딘과 반응시켜 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-(3-(트리플루오로메틸)페롤리딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (제조예 Ht)을 4종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

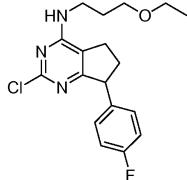
LC-MS ($M+H$)⁺ = 386.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.05 - 7.11 (2 H, m), 6.96 (2 H, t, J =8.70 Hz), 4.14 - 4.20 (1 H, m), 3.89 - 4.02 (2 H, m), 3.75 - 3.86 (2 H, m), 3.17 - 3.28 (1 H, m), 3.06 - 3.16 (1 H, m), 2.99 (1 H, dq, J =15.95, 8.01 Hz), 2.50 - 2.61 (1 H, m), 2.13 - 2.30 (2 H, m), 1.95 - 2.06 (1 H, m)

[0504]

제조예 Hu

[0506]

2-클로로-N-(3-에톡시프로필)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



[0507]

2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H)을 제조예 Hr에서 기재한 바와 같이 3-에톡시프로판-1-아민과 반응시켜 2-클로로-N-(3-에톡시프로필)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (제조예 Hu)을 수득하였다.

[0509]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 350.1.

[0510]

제조예 Hv

[0511]

3-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일아미노)프로판-1-올



[0512]

2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H)을 제조예 Hr에서 기재한 바와 같이 3-히드록시프로판-1-아민과 반응시켜 3-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일아미노)프로판-1-올 (제조예 Hv)을 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 322.1. 1H NMR (500 MHz,

[0514]

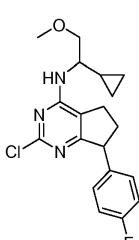
$CDCl_3$) δ ppm 7.08 (2 H, dd, J =8.55, 5.49 Hz), 6.97 (2 H, t, J =8.70 Hz), 5.18 (1 H, br. s.), 4.22 - 4.27 (1 H, m), 3.66 - 3.75 (4 H, m), 3.18 (1 H, br. s.), 2.60 - 2.77 (3 H, m), 2.02 - 2.12 (1 H, m), 1.78 - 1.86 (2 H, m)

[0515]

제조예 Hw

[0516]

2-클로로-N-(1-시클로프로필-2-메톡시에틸)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



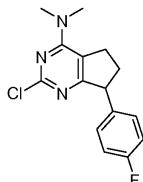
[0517]

2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 H)을 제조예 Hr에서 기재한 바와 같이 1-시클로프로필-2-메톡시에탄아민과 반응시켜 2-클로로-N-(1-시클로프로필-2-메톡시에틸)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (제조예 Hw)을 4종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[0519] LC-MS (M+H)⁺ = 362.1.

[0520] 제조예 Hx

[0521] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



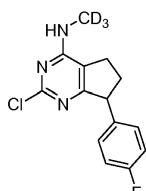
[0522]

[0523] 메탄올 (2 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (260 mg, 0.918 mmol) 및 과량의 디메틸아민 (4.59 mL, 9.18 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (268 mg, 0.919 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

[0524] LC-MS (M+H)⁺ = 292.3.

[0525] 제조예 Hy

[0526] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-N-트리듀테로메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



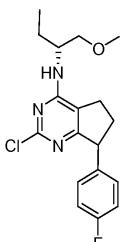
[0527]

[0528] 메탄올 (3 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (350 mg, 1.236 mmol) 및 트리듀테로메틸아민 히드로클로라이드 (174 mg, 2.472 mmol)의 용액에 DIPEA (0.432 mL, 2.472 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (350 mg, 1.236 mmol)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[0529] LC-MS (M+H)⁺ = 281.2.

[0530] 제조예 Hz

[0531] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-N-((R)-1-메톡시부탄-2-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[0532]

[0533] THF (1766 μL) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (제조예 H) (100 mg, 0.353 mmol)의 혼합물에 (R)-1-메톡시부탄-2-아민, HCl (197 mg, 1.413 mmol) 및 DIEA (493 μL, 2.83 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3일 동안 가열하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-N-((R)-1-메톡시부탄-2-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (제조예 Hz) (78 mg, 0.223 mmol, 63.1% 수율)을 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 350.4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.12 (dd,

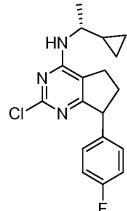
J=8.24, 5.49 Hz, 2 H) 6.87 - 7.05 (m, 2 H) 4.86 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 4.35 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 4.18 - 4.30 (m, 1 H) 3.47 - 3.60 (m, 2 H) 3.40 (d, J=6.71 Hz, 3 H) 2.62 - 2.82 (m, 3 H) 2.03 - 2.15 (m, 1 H) 1.58 - 1.78 (m, 2 H) 0.89 - 1.07 (m, 3 H).

[0534]

제조예 Haa

[0536]

2-클로로-N-((R)-1-시클로프로필에틸)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[0537]

[0538]

THF (1766 μL) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (제조예 H) (100 mg, 0.353 mmol)의 용액에 (R)-1-시클로프로필에탄아민, HCl (172 mg, 1.413 mmol) 및 DIEA (493 μL, 2.83 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 5일 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2-클로로-N-((R)-1-시클로프로필에틸)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (제조예 Haa) (74 mg, 0.223 mmol, 63.1% 수율)을 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 332.3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.06 - 7.18 (m, 2 H) 7.00 (td, J=8.70, 1.53 Hz, 2 H) 4.65 (d, J=5.80 Hz, 1 H) 4.26 (t, J=7.17 Hz, 1 H) 3.63 - 3.79 (m, 1 H) 2.62 - 2.82 (m, 3 H) 2.04 - 2.16 (m, 1 H) 1.26 - 1.40 (m, 3 H) 0.94 (qd, J=8.24, 3.36 Hz, 1 H) 0.42 - 0.62 (m, 3 H) 0.24 - 0.40 (m, 1 H).

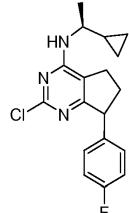
[0539]

[0540]

제조예 Hab

[0541]

2-클로로-N-((S)-1-시클로프로필에틸)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[0542]

[0543]

2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (제조예 H)을 제조예 Haa에서 기재한 바와 같이 (S)-1-시클로프로필에탄아민, HCl과 반응시켜 2-클로로-N-((S)-1-시클로프로필에틸)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (제조예 Hab)을 수득하였다.

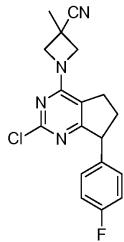
LC-

MS ($M+H$)⁺ = 332.3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.07 - 7.21 (m, 2 H) 6.93 - 7.07 (m, 2 H) 4.65 (d, J=5.80 Hz, 1 H) 4.26 (t, J=7.32 Hz, 1 H) 3.61 - 3.79 (m, 1 H) 2.62 - 2.82 (m, 3 H) 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 1.25 - 1.39 (m, 3 H) 0.84 - 1.00 (m, 1 H) 0.42 - 0.62 (m, 3 H) 0.29 - 0.40 (m, 1 H).

[0544]

제조예 Hac

[0546] 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-3-메틸아제티딘-3-카르보니트릴



[0547]

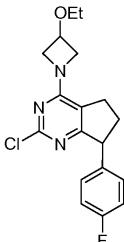
[0548] 3-시아노-3-메틸아제티딘을 제조예 Gi의 방식으로 제조예 H와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 343.0 ¹H NMR (500 MHz,
클로로포름-d) δ ppm 6.96 - 7.13 (m, 5 H) 4.73 (d, *J*=6.71 Hz, 1 H) 4.35 (d, *J*=7.32
Hz, 2 H) 4.33 (br. s., 1 H) 4.27 (dd, *J*=9.00, 2.90 Hz, 1 H) 2.99 - 3.09 (m, 1 H) 2.85 - 2.99
(m, 1 H) 2.64 - 2.78 (m, 1 H) 2.11 (dd, *J*=13.89, 7.48 Hz, 1 H) 1.76 - 1.91 (m, 3 H).

[0549]

[0550] 제조예 Had

[0551] 2-클로로-4-(3-에톡시아제티딘-1-일)-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[0552]

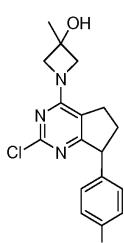
[0553] 3-에톡시아제티딘을 제조예 Gi의 방식으로 제조예 H와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 348.0 ¹H NMR (500 MHz,
클로로포름-d) δ ppm 7.03 - 7.12 (m, 2 H) 6.91 - 7.01 (m, 2 H) 4.51 (br. s., 2 H)
4.36 - 4.48 (m, 1 H) 4.13 - 4.32 (m, 3 H) 3.50 (qd, *J*=6.97, 3.20 Hz, 2 H) 2.97 - 3.10 (m, 1
H) 2.82 - 2.96 (m, 1 H) 2.51 - 2.70 (m, 1 H) 1.93 - 2.11 (m, 1 H) 1.16 - 1.35 (m, 3 H).

[0554]

[0555] 제조예 Hae

[0556] 1-(2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-일)-3-메틸아제티딘-3-올



[0557]

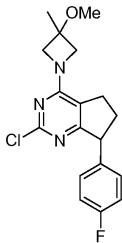
[0558] 3-메틸아제티딘-3-올을 제조예 Gi의 방식으로 제조예 H와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 334.0 ¹H NMR (500 MHz,
클로로포름-d) δ ppm 7.04 - 7.13 (m, 2 H) 7.00 (t, *J*=8.55 Hz, 2 H) 4.41 (d, *J*=6.71
Hz, 2 H) 4.39 (br. s., 3 H) 3.05 - 3.17 (m, 1 H) 2.90 - 3.04 (m, 1 H) 2.73 (ddd, *J*=9.08,
4.88, 4.65 Hz, 1 H) 2.03 - 2.19 (m, 1 H) 1.65 (s, 3 H).

[0559]

[0560] 제조예 Haf

[0561] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



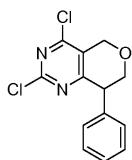
[0562]

[0563] 3-메톡시-3-메틸아제티딘을 제조예 Gi의 방식으로 제조예 H와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0564] LC-MS (M+H)⁺ = 348.

[0565] 제조예 I

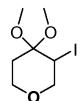
[0566] 2,4-디클로로-8-페닐-7,8-디히드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘



[0567]

[0568] 중간체 I(1)

[0569] 3-아이오도-4,4-디메톡시테트라하이드로-2H-파란



[0570]

[0571] 0°C에서 테트라하이드로-4H-파란-4-온 (18.52 mL, 200 mmol) 및 트리메틸 오르토포르메이트 (100 mL, 914 mmol)의 혼합물에 아이오딘 (49.2 mL, 200 mmol)을 10 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 첨가가 완결되었을 때, 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반되도록 한 다음 실온이 되도록 하고, TLC가 모든 출발 물질이 소모되었음을 나타낼 때까지 (대략 1시간) 교반하였다. 이어서, 반응물을 0°C로 냉각시키고, 포화 수성 티오황산나트륨 (300 mL)을 천천히 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산)로 정제하여 3-아이오도-4,4-디메톡시테트라하이드로-2H-파란 (43.95 g, 162 mmol, 81% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

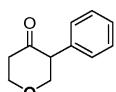
¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.25 (1 H, q, *J*=2.44 Hz), 3.93 - 4.01 (1 H, m), 3.84 - 3.93 (2 H, m), 3.57 (1 H, td, *J*=11.75, 2.44 Hz), 3.19 - 3.30 (6 H, m), 2.34 (1 H, ddd, *J*=14.34, 12.21, 4.88 Hz), 1.80 (1 H, dq, *J*=14.34, 2.44 Hz).

[0572]

[0573] 중간체 I(2)

[0574] 3-페닐디히드로-2H-파란-4(3H)-온



[0575]

[0576] 0°C에서 THF (92 mL) 중 페닐보론산 (16.81 g, 138 mmol), 트랜스-2-아미노시클로헥산올 히드로클로라이드 (1.393 g, 9.19 mmol) 및 염화니켈(II) 6수화물 (1.092 g, 4.59 mmol)의 교반 혼합물에 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1.0 M) (184 mL, 184 mmol)을 10 분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완결되었을 때, 반응 혼

합물을 N_2 로 15분 동안 폭기하였다. 이어서, 0°C에서 반응 혼합물을 2-프로판올 (375 mL)(사전에 N_2 로 폭기됨)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온이 되도록 하고, 이때 3-아이오도-4,4-디메톡시테트라하이드로-2H-피란 (중간체 I(1)) (25 g, 92 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 60°C가 되도록 하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 산성이 될 때까지 수성 1N HCl을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산)로 정제하여 3-페닐디하이드로-2H-피란-4(3H)-온 (8.37 g, 47.5 mmol, 51.7% 수율)을 약간 오렌지색 오일로서 수득하였다.

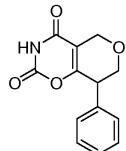
1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 - 7.39 (2 H, m), 7.26 - 7.31 (1 H, m), 7.21 - 7.26 (2 H, m), 4.17 - 4.31 (2 H, m), 3.91 - 4.05 (2 H, m), 3.78 (1 H, dd, J =8.55, 6.10 Hz), 2.61 - 2.74 (1 H, m), 2.51 - 2.61 (1 H, m).

[0577]

중간체 I(3)

[0579]

8-페닐-7,8-디하이드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[0580]

밀봉된 투브 내 3-페닐디하이드로-2H-피란-4(3H)-온 (중간체 I(2)) (3 g, 17.02 mmol) 및 카본이소시아네이티드산 클로라이드 (10.48 g, 29.8 mmol)의 혼합물을 58°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 130°C가 되도록 하고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응물은 이 시간 동안 흑색으로 변하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 타르를 EtOAc (100 mL)에 녹였다. 생성된 용액을 포화 수성 중탄산나트륨 (2 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, EtOAc/헥산)로 정제하여 8-페닐-7,8-디하이드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (2.58 g, 10.52 mmol, 61.8% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 246.0. 1H NMR (500 MHz,

$MeOD$) δ ppm 7.34 - 7.41 (4 H, m), 7.29 - 7.34 (1 H, m), 4.42 - 4.63 (2 H, m), 4.08 - 4.15

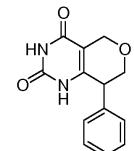
(1 H, m), 3.94 (1 H, dd, J =11.44, 4.12 Hz), 3.85 (1 H, ddd, J =4.20, 2.44, 2.21 Hz).

[0582]

중간체 I(4)

[0584]

8-페닐-7,8-디하이드로-1H-피라노[4,3-d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온



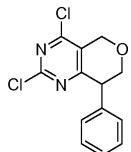
[0585]

수산화암모늄 (28.7 mL, 736 mmol) 중 8-페닐-7,8-디하이드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (중간체 I(3)) (2.58 g, 10.52 mmol)의 용액을 밀봉된 투브에서 80°C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 농축 건조시켜 8-페닐-7,8-디하이드로-1H-피라노[4,3-d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온을 수득하였다. 조 물질을 그대로 사용하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 245.2.

제조예 I

[0589] 2,4-디클로로-8-페닐-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘



[0590]

[0591] 8-페닐-7,8-디히드로-1H-피라노[4,3-d]파리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (중간체 I(4)) (2569 mg, 10.52 mmol) 및 POCl_3 (29.400 mL, 315 mmol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에서 마이크로웨이브 조사 하에 100°C 로 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 얼음에 부었다. 모든 얼음이 용융되었을 때, 혼합물을 EtOAc (3×15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (20 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, $\text{EtOAc}/\text{헥산}$)로 정제하여 2,4-디클로로-8-페닐-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘 (194 mg, 0.690 mmol, 6.56% 수율)을 수득하였다.

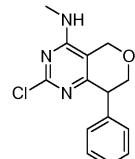
LC-MS ($\text{M}+\text{H})^+ = 281.1$.

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.30 - 7.37 (2 H, m), 7.25 - 7.30 (1 H, m), 7.18 - 7.25 (2 H, m), 4.90 - 5.00 (1 H, m), 4.75 - 4.84 (1 H, m), 4.16 - 4.26 (2 H, m), 4.02 - 4.15 (1 H, m).

[0592]

[0593] 제조예 Ia

[0594] 2-클로로-N-메틸-8-페닐-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민



[0595]

[0596] MeOH (6901 μL) 중 2,4-디클로로-8-페닐-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘 (제조예 I) (194 mg, 0.690 mmol)의 용액에 메탄아민 히드로클로라이드 (69.9 mg, 1.035 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (301 μL , 1.725 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (실리카, $\text{EtOAc}/\text{헥산}$)로 정제하여 2-클로로-N-메틸-8-페닐-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민 (126 mg, 0.457 mmol, 66.2% 수율)을 수득하였다.

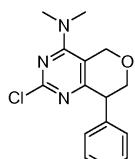
LC-MS ($\text{M}+\text{H})^+ = 276.0$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28 (2 H, t, $J=7.32$ Hz), 7.20 - 7.25 (1 H, m), 7.14 - 7.20 (2 H, m), 4.47 - 4.62 (2 H, m), 4.47 (1 H, s), 4.00 - 4.11 (2 H, m), 3.95 (1 H, d, $J=3.36$ Hz), 3.08 (3 H, d, $J=4.88$ Hz).

[0597]

[0598] 제조예 Ib

[0599] 2-클로로-N,N-디메틸-8-페닐-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민



[0600]

[0601] MeOH (2 mL) 중 2,4-디클로로-8-페닐-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘 (135 mg, 0.480 mmol) 및 과량의 디메틸아민 (216 mg, 4.80 mmol)의 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-N,N-디메틸-8-페닐-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민 (139 mg, 0.480 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

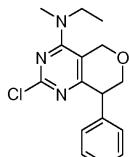
[0602] LC-MS ($\text{M}+\text{H})^+ = 290.3$.

[0603]

제조예 Ic

[0604]

2-클로로-N-에틸-N-메틸-8-페닐-7,8-디하드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민



[0605]

[0606]

MeOH (2 mL) 중 2,4-디클로로-8-페닐-7,8-디하드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (135 mg, 0.480 mmol) 및 과량의 N-메틸에탄아민 (284 mg, 4.80 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-N-에틸-N-메틸-8-페닐-7,8-디하드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민 (146 mg, 0.481 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

[0607]

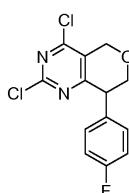
LC-MS ($M+H$)⁺ = 304.2.

[0608]

제조예 J:

[0609]

2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-7,8-디하드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



[0610]

중간체 J(1):

[0612]

3-브로모디하드로-2H-피란-4(3H)-온



[0613]

THF 중 디하드로-2H-피란-4(3H)-온 (10.0 g, 99.8 mmol)의 냉각된 용액에 THF 중 피롤리돈 하드로트리브로마이드 (49.54 g, 99.8 mmol)의 용액을 0°C에서 10 분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 수성 포화 NaHCO₃ (100 mL), 물 (100 mL x 2), 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 3-브로모디하드로-2H-피란-4(3H)-온 (12.0 g, 67%)을 유성 액체로서 수득하였다. 조 화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 4.89-4.87

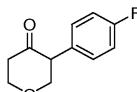
(1H, m) 4.28-4.27 (1H, m) 4.25-4.24 (1H, m) 3.85-3.74 (2H, m) 2.71-2.66 (2H, m).

[0615]

중간체 J(2):

[0617]

3-(4-플루오로페닐)디하드로-2H-피란-4(3H)-온



[0618]

벤젠 중 중간체 J(1) (12.0 g, 66.9 mmol)의 용액에 에테르 중 4-플루오로페닐 마그네슘 브로마이드의 2M 용액 (13.34 g, 33.48 mL, 66.9 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 1.5 N HCl (80 mL)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL x 2), 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건

조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 유성 액체로서 수득하였다. 조 화합물을 벤젠 중에 용해시키고, 0 °C에서 에테르 중 4-플루오로페닐 마그네슘 브로마이드의 용액 (9.7 g, 24.5 mL, 49.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 30분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 수성 1.5 N HCl (50 mL)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL x 2), 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 230- 400 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 3-(4-플루오로페닐)디히드로-2H-피란-4(3H)-온 (3.0 g, 36%)을 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 195.2. ¹H NMR (400 MHz,

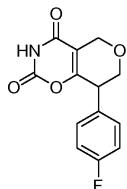
클로로포름-d): δ ppm 7.721-7.18 (2H, m), 7.06-7.01 (2H, m), 4.28-4.21 (2H, m), 3.99-3.91 (2H, m), 3.79-3.76 (1H, m) 2.72-2.67 (1H, m) 2.64-2.55 (1H, m).

[0620]

중간체 J(3)

[0622]

8-(4-플루오로페닐)-7,8-디히드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[0623]

중간체 J(2) (1.5 g, 7.72 mmol) 및 N-클로로카르보닐 이소시아네이트 (0.97 g, 9.2 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 58°C에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 온도를 130°C로 상승시키고, 2시간 동안 유지하였다. 반응 매스를 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하였다. 생성된 유기 용액을 포화 NaHCO₃ (25 mL), 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 8-(4-플루오로페닐)-7,8-디히드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (0.8 g, 38%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

LC-

MS (M-H)⁺ = 262.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.97 (1H, s), 7.43-7.39

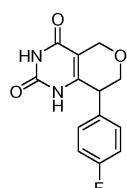
[0625] (2H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 4.48-4.32 (2H, m), 4.05 (2H, m), 3.77 (1H, m).

[0626]

중간체 J(4)

[0627]

8-(4-플루오로페닐)-7,8-디히드로-1H-피라노[4,3-d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온



[0628]

수성 암모니아 (50 mL) 중 중간체 J(3) (0.8 g, 3.0 mmol)의 용액을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 잉여의 암모니아를 감압 하에 제거하고, 수용액을 에틸 아세테이트 (25 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 8-(4-플루오로페닐)-7,8-디히드로-1H-피라노[4,3-d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (0.4 g, 50%)을 수득하였다. 조 화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 263.4. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 11.16 (1H, s), 10.79 (1H, s), 7.33-7.29 (2H, m), 7.19-7.15 (2H, m), 4.43 (1H, m), 4.25 (1H, m), 3.90 (1H, m), 3.75-3.68 (2H, m).

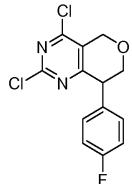
[0630]

[0631]

제조예 J

[0632]

2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



[0633]

[0634]

POCl₃ (20 부피) 중 중간체 J(4) (0.7 g, 2.6 mmol) 및 촉매량의 DMF의 용액을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 잉여의 POCl₃을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 분쇄된 일음에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO₃ (50 mL x 2), 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (0.79 g)을 조 화합물로서 수득하였다. 조 화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0635]

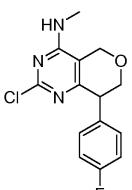
LC-MS (M+H)⁺ = 299.0.

[0636]

제조예 Ja

[0637]

2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-N-메틸-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민



[0638]

[0639]

메탄올 중 제조예 J (0.7 g, 2.3 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (1.49 g, 4.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 메틸아민 히드로클로라이드 (0.78 g, 11.7 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 물 (25 mL), 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-N-메틸-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민 (0.34 g, 49%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS

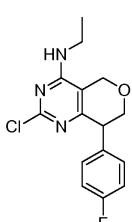
(M+H)⁺ = 294.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7.22-7.19 (2H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 4.91 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.12-4.08 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.05 (6H, s).

[0640]

제조예 Jb

[0642]

2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민



[0643]

[0644]

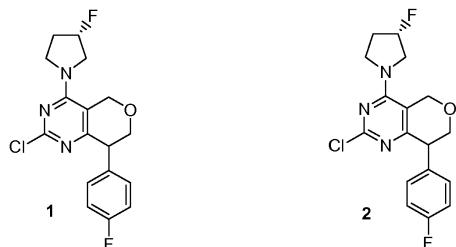
메탄올 중 제조예 J (0.350 g, 1.17 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.30 g, 2.2 mmol)에 이어서 에틸아민 히드로클로라이드 (0.113 g, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교

반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 물 (25 mL), 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 중발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 50-55% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민 (0.16 g, 60%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0645] LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 308.2.

[0646] 제조예 Jc1 및 Jc2

[0647] 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



[0648]

[0649] 메탄올 중 제조예 J (0.70 g, 2.34 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.60 g, 4.6 mmol)에 이어서 (R)-3-플루오로피롤리딘 (0.58 g, 4.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (헥산 중 40% 에탄올)에 의해 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((S)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (0.90 g, 11% 이성질체 1, 0.110 g, 13% 이성질체 2)을 회백색 고체로서 수득하였다.

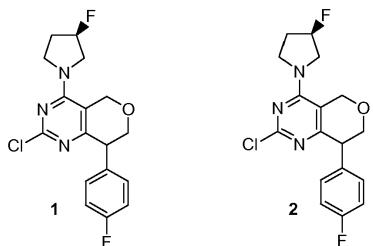
LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 352.2. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.24 (2H, m), 7.13 (2H, m), 5.40 (1H, m), 4.12 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 4.88 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 4.14-4.09 (2H, m), 3.91-3.81 (3H, m), 3.75-3.66 (2H, m), 2.51-2.18 (2H, m).

[0650]

[0651] 제조예 Jd1 및 Jd2

[0652] 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



[0653]

[0654] 메탄올 중 제조예 J (0.70 g, 2.34 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.60 g, 4.6 mmol)에 이어서 (S)-3-플루오로피롤리딘 (0.58 g, 4.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (헥산 중 40% 에탄올)에 의해 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (0.100 g, 12% 이성질체 1, 0.110 g, 13% 이성질체 2)을 회백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 352.2.

Jd1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.24 (2H, m), 7.13 (2H, m), 5.40 (1H, m), 4.12 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 4.88 (1H, d, *J* = 14.4 Hz), 4.11 (2H, m), 3.94-3.89 (3H, m), 3.72-3.58 (2H, m), 2.20-2.01 (2H, m).

Jd2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.21 (2H, m), 7.13 (2H, m), 5.39 (1H, m), 5.02 (2H, m), 4.02-3.97 (2H, m), 3.91-3.84 (4H, m), 3.73 (1H, m), 2.23-2.01 (2H, m).

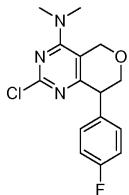
[0655]

[0656]

제조예 Je

[0657]

2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민



[0658]

[0659]

메탄올 중 제조예 J (0.7 g, 2.3 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.49 g, 4.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 디메틸아민 히드로클로라이드 (0.95 g, 11.7 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 물 (25 mL), 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 40% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민 (0.35 g, 49%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0660]

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 308.2.

[0661]

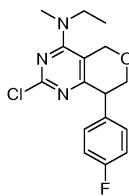
상기 화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0662]

제조예 Jf

[0663]

2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-N-메틸-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민



[0664]

[0665]

메탄올 중 제조예 J (0.7 g, 2.3 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.49 g, 4.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 에틸메틸아민 히드로클로라이드 (1.1 g, 11.7 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 물 (25 mL), 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-N-메틸-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민 (0.39 g, 52%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0666]

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 322.2.

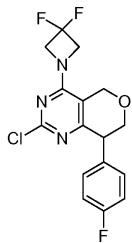
[0667]

상기 화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0668]

제조예 Jg

[0669] 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-8-(4-플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



[0670]

[0671] 메탄을 중 제조예 J (0.7 g, 2.3 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.49 g, 4.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 3,3-디플루오로아제티딘 히드로클로라이드 (0.60 g, 4.6 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하고, 물 (25 mL), 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피 (60~120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-8-(4-플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (0.42 g, 50%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0672]

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 355.2.

[0673]

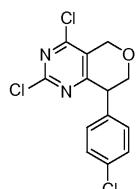
상기 화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0674]

제조예 K

[0675]

2,4-디클로로-8-(4-클로로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



[0676]

[0677] 표제 화합물을 제조예 J와 유사한 방식으로 연황색 고체로서 제조하였다.

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 315.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30

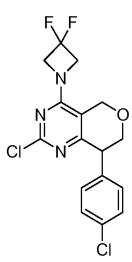
(2H, dd, J = 2.0, 6.4 Hz), 7.17 (2H, dd, J = 2.0, 6.4 Hz), 4.91 (1H, d, J = 16.4 Hz), 4.76 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.18 - 4.09 (3H, m).

[0678]

제조예 Ka

[0680]

2-클로로-8-(4-클로로페닐)-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



[0681]

[0682] 2,4-디클로로-8-(4-클로로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (제조예 K) (500 mg, 1.584 mmol) 및 3,3-디플루오로아제티딘 히드로클로라이드 (308 mg, 2.377 mmol)를 제조예 Ha에 따라 합하고 정제하여 2-클로로-8-(4-클로로페닐)-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (400 mg, 1.075 mmol, 67.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 372.0. ¹H NMR

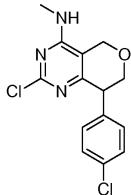
(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22 - 7.34 (2 H, m), 7.12 (2 H, d, *J*=8.24 Hz), 4.63 - 4.85 (2 H, m), 4.46 - 4.64 (3 H, m), 4.04 - 4.17 (1 H, m), 3.91 - 4.04 (2 H, m).

[0683]

제조예 Kb

[0685]

2-클로로-8-(4-클로로페닐)-N-메틸-7,8-디하이드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘-4-아민



[0686]

2,4-디클로로-8-(4-클로로페닐)-7,8-디하이드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘 (제조예 K) (500 mg, 1.584 mmol) 및 메탄아민 히드로클로라이드 (160 mg, 2.377 mmol)를 제조예 Ha에 따라 합하고 정제하여 2-클로로-8-(4-클로로페닐)-N-메틸-7,8-디하이드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘-4-아민 (150 mg, 0.484 mmol, 30.5% 수율)을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 310.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

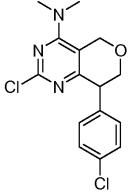
ppm 7.22 - 7.31 (2 H, m), 7.13 (2 H, d, *J*=8.55 Hz), 4.46 - 4.64 (1 H, m), 4.43 (1 H, br. s.), 3.97 - 4.14 (1 H, m), 3.91 (1 H, d, *J*=3.36 Hz), 3.09 (3 H, d, *J*=4.88 Hz).

[0688]

제조예 Kc

[0690]

2-클로로-8-(4-클로로페닐)-N,N-디메틸-7,8-디하이드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘-4-아민



[0691]

2,4-디클로로-8-(4-클로로페닐)-7,8-디하이드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘 (제조예 K) (500 mg, 1.584 mmol) 및 디메틸아민 (THF 중 2.0 M) (1.188 mL, 2.377 mmol)을 제조예 Ha에 따라 합하고 정제하여 2-클로로-8-(4-클로로페닐)-N,N-디메틸-7,8-디하이드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘-4-아민 (400 mg, 1.234 mmol, 78% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 324.0. ¹H NMR (500 MHz,

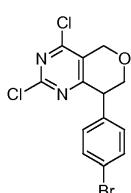
CDCl₃) δ ppm 7.20 - 7.31 (2 H, m), 7.04 - 7.15 (2 H, m), 4.70 - 4.89 (2 H, m), 4.17 (1 H, dd, *J*=11.60, 5.49 Hz), 4.05 (1 H, t, *J*=5.49 Hz), 3.87 (1 H, dd, *J*=11.60, 5.49 Hz), 3.05 - 3.19 (6 H, m).

[0693]

제조예 L

[0695]

2,4-디클로로-8-(4-브로모페닐)-7,8-디하이드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘



[0696]

[0697] 표제 화합물을 제조예 J와 유사한 방식으로 연황색 고체로서 제조하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 359.0. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.52

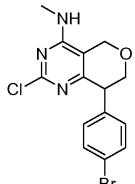
(2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.87 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.30 (1H, t, J = 4.6 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 4.6, 11.4 Hz), 3.95 (1H, dd, J = 4.8, 11.6 Hz).

[0698]

제조예 La

[0700]

8-(4-브로모페닐)-2-클로로-N-메틸-7,8-디하드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘-4-아민



[0701]

8-(4-브로모페닐)-2,4-디클로로-7,8-디하드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘 (제조예 L) (500 mg, 1.389 mmol) 및 메탄아민 히드로클로라이드 (141 mg, 2.083 mmol)를 제조예 Ha에 따라 합하고 정제하여 8-(4-브로모페닐)-2-클로로-N-메틸-7,8-디하드로-5H-파라노[4,3-d]파리미딘-4-아민 (210 mg, 0.592 mmol, 42.6% 수율)을 수득하였다.

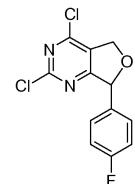
LC-MS ($M+H$)⁺ = 356.0. 1H NMR (500 MHz, $MeOD$) δ ppm 7.46 (2 H, d, J = 8.24 Hz), 7.13 (2 H, d, J = 8.55 Hz), 4.43 - 4.71 (2 H, m), 4.09 (1 H, dd, J = 11.44, 4.12 Hz), 3.92 - 4.03 (1 H, m), 3.86 (1 H, d, J = 3.05 Hz), 3.00 (3 H, s).

[0703]

제조예 M

[0705]

2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디하드로푸로[3,4-d]파리미딘

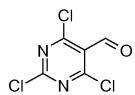


[0706]

중간체 M(1)

[0708]

에틸 2-히드록시-2-페닐아세테이트



[0709]

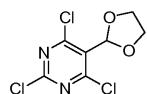
[0710] $POCl_3$ (10 부피) 중 피리미딘-2,4,6-트리올 (10.0 g, 78.2 mmol), DMF (12 mL)의 용액을 환류 하에 15시간 동안 가열하였다. 잉여의 $POCl_3$ 을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 분쇄된 열음에 부었다. 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하여 2,4,6-트리클로로파리미딘-5-카르보알데히드 (8.0 g, 47%)를 황색 고체로서 수득하였다. 이 화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

[0711]

중간체 M(2)

[0712]

2,4,6-트리클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)파리미딘



[0713]

[0714] 건조 벤젠 중 중간체 M(1) (5.0 g, 23.6 mmol)의 용액에 실온에서 에틸렌 글리콜 (4.0 mL, 64.5 mmol)에 이어서 p-톨루엔су阜산 (0.15 g, 0.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 20시간 동안 가열하였다. 반

응 혼합물을 여과하고, 따뜻한 벤젠으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 (4.5 g, 75%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

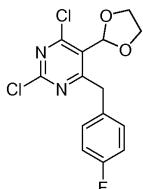
LC-MS ($M+H$)⁺ = 256.0. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 9.6 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.76-7.41 (3H, m), 7.23-7.13 (4H, m), 5.87 (1H, s), 5.33 (1H, dd, *J* = 27, 8 Hz), 5.17 (1H, dd, *J* = 27, 8), 4.67 (4H, m), 3.72 (3H, s).

[0715]

중간체 M(3)

[0717] 2,4-디클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-6-(4-플루오로벤질)파리미딘



[0718]

건조 디에틸 에테르 중 중간체 M(2) (4.0 g, 15.6 mmol)의 용액에 4-플루오로벤질 마그네슘 브로마이드 (75.2 mL, 18.8 mmol, THF 중 0.25 M 용액)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄으로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디에틸 에테르 (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 콤비플래쉬에 의해 석유 에테르 중 1.4% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2,4-디클로로-5-(1,3-디옥솔란-2-일)-6-(4-플루오로벤질)파리미딘 (2.2 g, 43.1%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

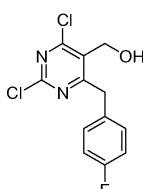
LC-

MS ($M-H$)⁺ = 327.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.26 (2H, m), 7.10 (2H, m), 6.19 (1H, s), 4.25 (2H, s), 4.19 (2H, m), 4.02 (2H, m).

[0720]

중간체 M(4)

[0722] (2,4-디클로로-6-(4-플루오로벤질)파리미딘-5-일)메탄올



[0723]

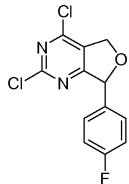
THF 중 중간체 M(3) (2.0 g, 6.07 mmol)의 용액에 수성 6N HCl을 실온에서 5 분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응 부피를 절반으로 감소시키고, 용액을 디에틸 에테르 (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물 (1.2 g)을 수득하였다. 조화합물을 메탄올 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 (0.234 g)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온이 되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 염화암모늄으로 켄칭한 다음, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 물 (25 mL), 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 (2,4-디클로로-6-(4-플루오로벤질)파리미딘-5-일)메탄올 (1.0 g, 58%)을 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺

[0725] = 488.1. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.25 (2H, m), 7.01 (2H, m), 4.82 (2H, m), 4.27 (2H, s).

[0726] 제조예 M

[0727] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘



[0728]

[0729] 건조 벤젠 (100 mL) 중 중간체 M(4) (1.0 g, 3.48 mmol)의 용액에 실온에서 Cs₂CO₃ (0.4 g, 3.48 mmol)에 이어서 납 테트라 아세테이트 (0.3 g, 3.48 mmol)를 첨가하였다 (반응 혼합물이 무색에서 갈색으로 변함). 반응 매스를 딘 스타크 장치를 이용하여 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르로 헤석하였다. 유기 용액을 물 (25 mL x 2), 수성 포화 NaHCO₃, 염수 용액 (10 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 콤비플래쉬에 의해 석유 에테르 중 0.9% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘 (0.250 mg, 30%)을 유성 액체로서 수득하였다.

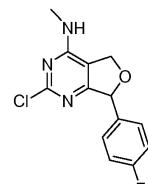
LC-

MS (M+H)⁺ = 485.0. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d4): δ ppm 7.48-7.44 (2H, m), 7.16-

[0730] 7.12 (2H, m), 6.15 (1H, s), 5.40 (1H, dd, *J* = 13.6 Hz), 5.27 (1H, dd, *J* = 13.6).

[0731] 제조예 Ma

[0732] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-N-메틸-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘-4-아민



[0733]

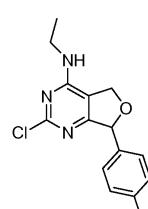
[0734] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘 (제조예 M) (250 mg, 0.877 mmol) 및 메탄 아민 히드로클로라이드 (89 mg, 1.315 mmol)를 제조예 Ia에 따라 합하고 정제하여 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-N-메틸-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘-4-아민 (149 mg, 0.533 mmol, 60.8% 수율)을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 280.0. ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.31 - 7.44 (2 H, m), 7.05 -

[0735] 7.17 (2 H, m), 5.80 - 5.95 (1 H, m), 4.94 - 5.21 (2 H, m), 2.93 - 3.07 (3 H, m).

[0736] 제조예 Mb

[0737] 2-클로로-N-에틸-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘-4-아민



[0738]

[0739] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘 (제조예 M) (125 mg, 0.438 mmol) 및 에틸

아민 히드로클로라이드 (53.6 mg, 0.658 mmol)를 제조예 Ha에 따라 합하고 정제하여 2-클로로-N-에틸-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (38.17 mg, 0.130 mmol, 29.6% 수율)을 수득하였다.

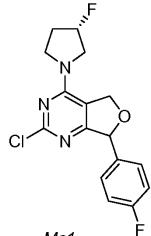
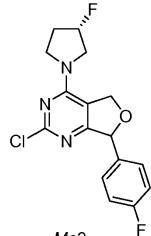
LC-MS ($M+H$)⁺ = 294.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.24 - 7.38 (2 H, m), 6.92 - 7.08 (2 H, m), 5.73 - 5.98 (1 H, m), 4.83 - 5.21 (2 H, m), 3.36 - 3.63 (2 H, m), 1.13 - 1.28 (3 H, m).

[0740]

제조예 Mc1 및 Mc2

[0742]

2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-((S)-3-플루오로페롤리딘-1-일)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리미딘

[0743] 부분입체이성질체 1
라세미[0743] 부분입체이성질체 2
라세미

[0744]

2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리미딘 (제조예 M) (125 mg, 0.438 mmol) 및 (S)-3-플루오로페롤리딘, HCl (83 mg, 0.658 mmol)을 제조예 Ha에 따라 합하고 정제하여 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-((S)-3-플루오로페롤리딘-1-일)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리미딘을 수득하였다.

[0745]

(Mc1, 부분입체이성질체 1, 첫번째로 용리됨) (49 mg, 0.145 mmol, 33.1% 수율).

[0746]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 338.0.

[0747]

(Mc2, 부분입체이성질체 2, 두번째로 용리됨) (40 mg, 0.118 mmol, 27.0% 수율).

[0748]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 338.0.

[0749]

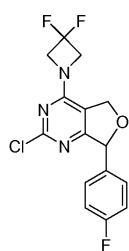
Mc1 및 Mc2의 상대 입체화학은 결정하지 않았다.

[0750]

제조예 Md

[0751]

2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리미딘



[0752]

[0753]

메탄을 중 제조예 M (0.05 g, 0.176 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.045 g, 0.30 mmol)을 첨가하고, 이어서 3,3-디플루오로아제티딘 히드로클로라이드 (0.03 g, 0.193 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 6% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]피리미딘 (0.035 g, 46%)을 백색 고체로서 수득하였다.

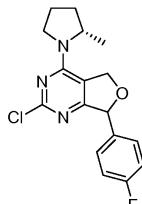
[0754]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 342.2.

[0755]

제조예 Me

[0756] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-((S)-2-메틸피롤리딘-1-일)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘



[0757]

[0758] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘 (제조예 M)을 제조예 Hp1 및 Hp2에서 기재한 바와 같이 (S)-2-메틸피롤리딘 p-톨루엔су포네이트 염과 반응시켜 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-((S)-2-메틸피롤리딘-1-일)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘 (제조예 Me)을 2종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[0759]

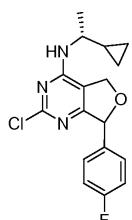
LC-MS (M+H)⁺ = 334.1.

[0760]

제조예 Mf

[0761]

2-클로로-N-((R)-1-시클로프로필에틸)-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘-4-아민



[0762]

[0763] THF (2631 μ L) 중 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘 (제조예 M) (150 mg, 0.526 mmol)의 용액에 (R)-1-시클로프로필에탄아민, HCl (128 mg, 1.052 mmol) 및 DIEA (368 μ L, 2.105 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 가열하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-N-((R)-1-시클로프로필에틸)-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘-4-아민 (제조예 Mf) (25 mg, 0.075 mmol, 14.24% 수율)을 2종의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[0764]

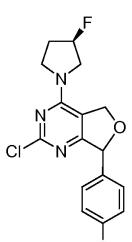
LC-MS (M+H)⁺ = 334.1.

[0765]

제조예 Mg

[0766]

2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘



[0767]

[0768] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘 (제조예 M)을 제조예 Xa에서 기재한 바와 같이 (R)-3-플루오로피롤리딘, HCl과 반응시켜 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘 (제조예 Mg)을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 338.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ ppm 7.33 - 7.47 (m, 2 H) 7.00 - 7.14 (m, 2 H) 5.83 - 5.97 (m, 1 H) 5.54 (dd, J=11.33, 3.53 Hz, 1 H) 5.36 - 5.49 (m, 2 H) 3.88 - 4.00 (m, 1 H) 3.65 - 3.88 (m, 3 H) 2.30 - 2.52 (m, 1 H) 2.02 - 2.20 (m, 1 H).

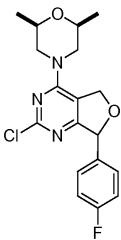
[0769]

[0770]

제조예 Mh

[0771]

2-클로로-4-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘



[0772]

[0773] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘 (제조예 M)을 제조예 Xa에서 기재한 바와 같이 (2R,6S)-2,6-디메틸모르폴린과 반응시켜 2-클로로-4-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)-7-(4-플루오로페닐)-5,7-디히드로푸로[3,4-d]파리미딘 (제조예 Mh)을 수득하였다.

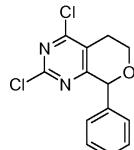
LC-MS (M+H)⁺ = 364.2. ¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.39 (dd, J=8.70, 5.34 Hz, 2 H) 7.07 (t, J=8.70 Hz, 2 H) 5.90 (br, s, 1 H) 5.34 - 5.42 (m, 1 H) 5.24 - 5.34 (m, 1 H) 4.14 (q, J=7.02 Hz, 2 H) 3.67 (ddd, J=10.38, 6.41, 2.44 Hz, 4 H), 1.20 (m, 6H).

[0774]

제조예 N

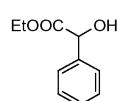
[0776] 2,4-디클로로-8-페닐-6,8-디히드로-5H-파라노[3,4-d]파리미딘



[0777]

중간체 N(1)

[0779] 에틸 2-히드록시-2-페닐아세테이트



[0780]

[0781]

에탄올 중 에틸 2-히드록시-2-페닐아세테이트 (25.0 g, 164.3 mmol)의 냉각된 용액에 진한 H₂SO₄ (15 mL)를 10 분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 5시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 수성 포화 NaHCO₃ (200 mL x 2), 물 (100 mL x 2), 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 에틸 2-히드록시-2-페닐아세테이트 (24.5 g, 83%)를 조화합물 (유성 액체)로서 수득하였다. 조화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

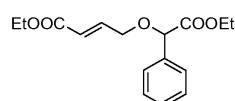
LC-MS (M+H₂O)⁺ =

198.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.41-7.28 (5H, m), 6.04 (1H, d, *J*= 4.0 Hz), 5.11 (1H, d, *J*= 4.0 Hz), 4.13 (2H, m), 1.13 (3H, t, *J*= 7.2 Hz).

[0782]

중간체 N(2)

[0784] 에틸 4-(2-에톡시)-2-옥소-1-페닐에톡시)부트-2-에노에이트



[0785]

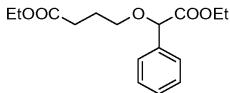
[0786] 헥산 중 중간체 N(1) (20.0 g, 110.9 mmol)의 용액에 실온에서 산화은 (66.75 g, 288.5 mmol)에 이어서 황산마그네슘 (2.66 g, 220 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 산화은 (71.8 g, 310.9 mmol)에 이어서 에틸-4-브로모크로토네이트 (32.0 g, 166 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응물을 규조토의 층 (셀라이트(Celite)[®])을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시켜 에틸 4-(2-에톡시-2-옥소-1-페닐에톡시)부트-2-에노에이트 (20.0 g, 62.5%)를 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H₂O)⁺ = 310.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.42-7.35 (5H, m), 6.90 (1H, m), 6.05 (1H, m), 5.09 (1H, s), 4.26 (2H, m), 4.16 (4H, m), 1.21 (3H, t, *J*= 7.2 Hz), 1.13 (3H, t, *J*= 7.2 Hz).

[0787]

중간체 N(3)

에틸 4-(2-에톡시-2-옥소-1-페닐에톡시)부타노에이트



[0790]

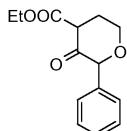
[0791] 에탄올 중 중간체 N(2) (20.0 g, 68.41 mmol)의 용액에 실온에서 탄소 상 팔라듐 (10%, w/w)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소의 풍선 압력 하에 30시간 동안 수소화시켰다. 반응물을 규조토의 층 (셀라이트[®])을 통해 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 60-120 메쉬)에 의해 석유-에테르 중 5% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 4-(2-에톡시-2-옥소-1-페닐에톡시)부타노에이트 (12.0 g, 59.5%)를 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 295.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.41-7.27 (5H, m), 4.96 (1H, s), 4.07 (4H, m), 3.62 (1H, m), 3.49 (1H, m), 2.36 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.15 (6H, m).

[0792]

중간체 N(4)

에틸 3-옥소-2-페닐테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트



[0793]

[0796] THF 중 중간체 N(3) (12.0 g, 40.76 mmol)의 냉각된 용액에 *t*-BuOK (9.13 g, 81.3 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물 (100 mL x 2), 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 60-120 메쉬)에 의해 석유-에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 3-옥소-2-페닐테트라하이드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (6.0 g, 59.4%)를 유성 액체로서 수득하였다.

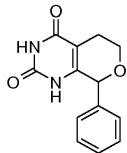
LC-MS (M+H)⁺
= 249.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11.81 (1H, s), 7.36 (5H, m), 5.20 (1H, s), 4.23 (2H, q, *J*= 7.2.0 Hz), 3.71 (1H, m), 3.67 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.32 (1H, m), 1.29 (3H, t, *J*= 7.2 Hz).

[0797]

중간체 N(5)

[0799]

8-페닐-5,6-디히드로-1H-페라노[3,4-d]페리미딘-2,4(3H,8H)-디온



[0800]

[0801] 에탄올 중 중간체 N(4) (6.0 g, 24.16 mmol)의 용액에 실온에서 $t\text{-BuOK}$ (6.76 g, 60.41 mmol)에 이어서 우레아 (3.62 g, 60.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 매스를 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 켄 칭하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물 (100 mL x 2), 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 8-페닐-5,6-디히드로-1H-페라노[3,4-d]페리미딘-2,4(3H,8H)-디온 (3.0 g, 50.8%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

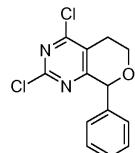
LC-MS ($\text{M}-\text{H}$)⁺ = 243.2. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11.10 (1H, s),

10.57 (1H, s), 7.42-7.39 (3H, m), 7.32 (2H, m), 5.32 (1H, s), 3.71-3.56 (2H, m), 2.38-2.27 (2H, m).

[0802]

제조예 N

[0804] 2,4-디클로로-8-페닐-6,8-디히드로-5H-페라노[3,4-d]페리미딘



[0805]

[0806] POCl_3 (10 부피) 중 중간체 N(5) (2.0 g, 8.18 mmol) 및 촉매량의 DMF의 용액을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 잉여의 POCl_3 을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 분쇄된 얼음에 끊고, 15분 동안 교반하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO_3 (50 mL x 2), 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 2,4-디클로로-8-페닐-6,8-디히드로-5H-페라노[3,4-d]페리미딘 (2.0 g, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0807]

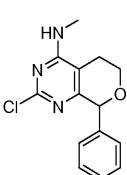
LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 281.0.

[0808]

제조예 Na

[0809]

2-클로로-N-메틸-8-페닐-6,8-디히드로-5H-페라노[3,4-d]페리미딘-4-아민



[0810]

[0811] 아세토니트릴 중 제조예 N (2.1 g, 조 물질)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (1.83 g, 14.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 메틸아민 히드로클로라이드 (0.96 g, 14.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유에테르 중 40% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-메틸-8-페닐-6,8-디히드로-5H-페라노[3,4-d]페리미딘-4-아민 (0.7 g, 35.7%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

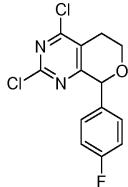
LC-MS (M+H)⁺ =

276.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.49 (1H, m), 7.36-7.31 (3H, m), 7.25-7.23 (2H, m), 5.45 (1H, s), 4.0 (1H, m), 3.79 (1H, m), 2.87 (3H, d, *J* = 4.4 Hz), 2.55 (1H, m), 2.44 (1H, m).

[0812]

제조예 0

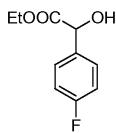
2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-6,8-디하드로-5H-파라노[3,4-d]파리미딘



[0815]

중간체 0(1)

에틸 2-(4-플루오로페닐)-2-하드록시아세테이트



[0818]

에탄올 중 2-(4-플루오로페닐)-2-하드록시아세트산 (5.0 g, 29.4 mmol)의 냉각된 용액에 진한 H₂SO₄ (10 mL)를 10 분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 5시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 수성 포화 NaHCO₃ (25 mL x 2), 물 (20 mL), 염수 용액 (10 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 에틸 2-(4-플루오로페닐)-2-하드록시아세테이트 (5.0 g, 90%)를 조화합물 (유성 액체)로서 수득하였다. 조화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

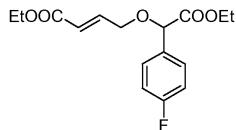
LC-MS (M+H₂O)⁺ =

216. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 7.43-7.46 (2H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 6.11-6.13 (1H, m), 5.14 (1H, d, *J* = 5.20 Hz), 3.35-4.13 (2H, m), 1.12-1.15 (3H, m).

[0820]

중간체 0(2)

에틸 4-(2-에톡시)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에톡시)부트-2-에노에이트



[0823]

헥산 중 중간체 0(1) (3.0 g, 15.1 mmol)의 용액에 실온에서 산화은 (9.1 g, 39.3 mmol)에 이어서 황산마그네슘 (1.8 g, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 산화은 (9.7 g, 39.9 mmol)에 이어서 에틸-4-브로모크로토네이트 (4.3 g, 22.7 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 매스를 규조토 층 (셀라이트[®])을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시켜 에틸 4-(2-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에톡시)부트-2-에노에이트 (3.0 g, 90%)를 유성 액체로서 수득하였다.

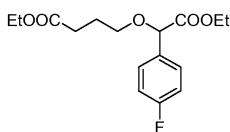
LC-MS (M+H₂O)⁺ = 328.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm

7.42-7.45 (2H, m), 7.04-7.26 (2H, m), 6.95 (1H, m), 6.12 (1H, m), 4.89 (1H, s), 4.13-4.28 (6H, m), 1.30 (3H, t, *J* = 7.20 Hz), 1.26 (3H, *J* = 6.8 Hz).

[0825]

[0826] 중간체 0(3)

[0827] 에틸 4-(2-에톡시)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에톡시)부타노에이트



[0828]

[0829] 에탄올 중 중간체 0(2) (3.0 g, 9.6 mmol)의 용액에 실온에서 탄소 상 팔라듐 (10%, w/w)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소의 풍선 압력 하에 30시간 동안 수소화시켰다. 반응물을 규조토의 층 (셀라이트[®])을 통해 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 4-(2-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에톡시)부타노에이트 (3.0 g, 63%)를 유성 액체로서 수득하였다.

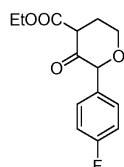
LC-MS (M+H)⁺ = 313.2 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

ppm 7.29-7.46 (2H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 4.84 (1H, s), 4.10-4.23 (4H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 3.42-3.53 (1H, m), 2.47 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.99 (2H, t, *J* = 7.6 Hz), 1.22-1.32 (6H, m).

[0830]

[0831] 중간체 0(4)

[0832] 에틸 2-(4-플루오로페닐)-3-옥소테트라하이드로-2H-페란-4-카르복실레이트



[0833]

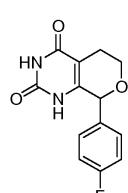
[0834] THF 중 중간체 0(3) (3.0 g, 9.6 mmol)의 냉각된 용액에 t-BuOK (2.1 g, 19.0 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 회석하였다. 유기 층을 물 (100 mL x 2), 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유-에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 2-(4-플루오로페닐)-3-옥소테트라하이드로-2H-페란-4-카르복실레이트 (1.0 g, 55%)를 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 267.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11.81 (1H, s), 7.22-7.42 (2H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 5.23 (1H, s), 4.22 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 3.87-3.88 (1H, m), 3.69-3.84 (1H, m), 2.34-2.35 (1H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 1.27 (3H, t, *J* = 7.2 Hz).

[0835]

[0836] 중간체 0(5)

[0837] 8-(4-플루오로페닐)-5,6-디하이드로-1H-페라노[3,4-d]페리미딘-2,4(3H,8H)-디온



[0838]

[0839] 에탄올 중 중간체 0(4) (0.30 g, 1.12 mmol)의 용액에 실온에서 t-BuOK (0.253 g, 2.2 mmol)에 이어서 우레아 (0.135 g, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 회석하였다. 유기 층을 물 (100 mL x 2), 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득

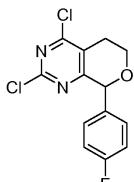
하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 8-(4-플루오로페닐)-5,6-디히드로-1H-피라노[3,4-d]피리미딘-2,4(3H,8H)-디온 (0.150 g, 40%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (M-H)⁺ = 263.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11.14 (1H, s), 10.57 (1H, s), 7.35-7.36 (2H, m), 7.22 (2H, m), 5.34 (1H, s), 3.66-3.71 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 2.33 (2H, m).

[0840]

제조예 0

2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-6,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리미딘



[0843]

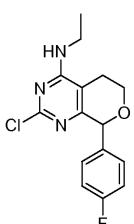
POCl₃ (10 부피) 중 중간체 0(5) (0.30 g, 1.1 mmol) 및 촉매량의 DMF의 용액을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 잉여의 POCl₃을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 분쇄된 얼음에 끊고, 15분 동안 교반하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO₃ (50 mL x 2), 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-6,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리미딘 (0.20 g, 조 물질)을 갈색 액체로서 수득하였다.

[0845]

LC-MS (M+H)⁺ = 299.0.

제조예 0a

2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-6,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리미딘-4-아민



[0848]

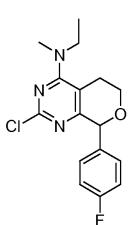
메탄올 중 제조예 0 (0.35 g, 1.1 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.30 g, 2.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 에틸아민 히드로클로라이드 (0.113 g, 1.1 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 35% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-6,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리미딘-4-아민 (0.15 g, 조 물질)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0850]

LC-MS (M+H)⁺ = 308.2.0.

제조예 0b

2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-N-메틸-6,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]피리미딘-4-아민



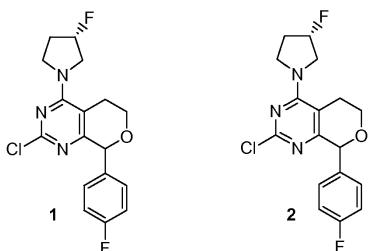
[0853]

[0854] 메탄올 중 제조예 0 (0.20 g, 0.61 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.172 g, 1.3 mmol)을 첨가하고, 이어서 에틸메틸아민 히드로클로라이드 (0.47 g, 0.81 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유에테르 중 40% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-N-메틸-6,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]파리미딘-4-아민 (0.020 g 조물질)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0855] LC-MS ($M+H$)⁺ = 322.2.

[0856] 제조예 Oc1 및 Oc2

[0857] 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((R)-3-플루오로파롤리딘-1-일)-6,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]파리미딘



[0858]

[0859] 메탄올 중 제조예 0 (0.60 g, 2.1 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.516 g, 4.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 (R)-3-플루오로파롤리딘 (0.301 g, 2.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((R)-3-플루오로파롤리딘-1-일)-6,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]파리미딘 (0.110 g, 40% 이성질체 1, 0.109 g, 40% 이성질체 2)을 회백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 352.0.

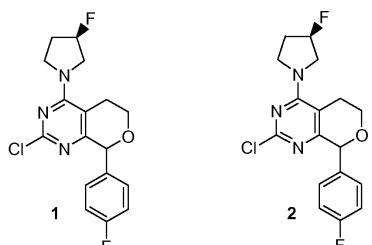
Oc1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.36-7.36 (2H, m), 7.16 (2H, m), 5.50 (2H, d, *J* = 8.40 Hz), 5.35 (1H, s), 3.58-3.98 (7H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.04-2.28 (2H, m).

Oc2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.19-7.33 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 5.34 (1H, m), 5.40 (1H, m), 3.91-4.10 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 3.69-3.75 (2H, m), 3.05 (2H, t, *J* = 5.20 Hz), 2.01 (2H, d, *J* = 8.0 Hz).

[0860]

[0861] 제조예 Od1 및 Od2

[0862] 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((S)-3-플루오로파롤리딘-1-일)-6,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]파리미딘



[0863]

[0864] 메탄올 중 제조예 0 (0.60 g, 2.1 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.516 g, 4.6 mmol)을 첨가하고, 이어서 (S)-3-플루오로파롤리딘 (0.301 g, 2.2 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((S)-3-플루오로파롤리딘-1-일)-6,8-디히드로-5H-피라노[3,4-d]파리미딘 (0.102 g, 39% 이성질체 1, 0.111 g, 40% 이성질체 2)을 회백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 352.0.

Od1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.36-7.36 (2H, m), 7.16 (2H, m), 5.50 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 5.35 (1H, s), 3.58-3.98 (7H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 2.78 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 2.04-2.28 (2H, m).

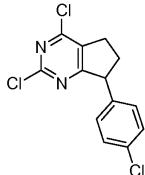
Od2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.19-7.33 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 5.34 (1H, m), 5.40 ((1H, m), 3.91-4.10 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.05 (2H, t, *J* = 5.20 Hz), 2.01 (2H, d, *J* = 8.0 Hz).

[0865]

제조례 P

[0867]

2,4-디클로로-7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



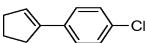
[0868]

중간체 P(1)

[0870]

1-클로로-4-시클로펜테닐벤젠

[0871]



[0872]

(4-클로로페닐)마그네슘 브로마이드의 1M 용액 (149 mL, 149 mmol)에 시클로펜타논 (13.23 mL, 149 mmol)을 첨가하였다. 첨가시 용액이 따뜻하게 되었다. 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 얼음 10 g으로 켄칭하였다. 6N 염산 용액을 침전물이 완전히 용해될 때까지 첨가하였다. 에테르를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 상을 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 아황산수소나트륨의 포화 수용액, 중탄산나트륨의 포화 수용액 및 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-클로로-4-시클로펜테닐벤젠 (20.0 g, 112 mmol, 75% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺

= 179.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.27 - 7.39 (4H, m), 6.19 (1H, s), 2.66 -

[0873]

2.74 (2H, m), 2.52 - 2.61 (2H, m), 2.01 - 2.12 (2H, m).

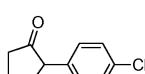
[0874]

중간체 P(2)

[0875]

2-(4-클로로페닐)시클로펜타논

[0876]



[0877]

포름산 (60 mL, 84 mmol) 및 과산화수소 (15 mL, 84 mmol)의 혼합물을 40°C에서 10분 동안 가온하였다. 생성된 용액을 1-클로로-4-시클로펜테닐벤젠 (15 g, 84 mmol)에 교반 하에 조심스럽게 첨가하였다. 2-상계를 처음에 실온에서 교반하였다. 일정 기간 후, 자발적 발열 반응이 발생하였고, 온도가 약 50°C까지 상승하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 LC/MS 분석은 출발 물질의 소멸 및 생성물의 형성을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 에테르를 첨가하고, 반응 혼합물을 격렬히 진탕시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(4-클로로페닐)시클로펜타논 (5.7 g, 29.3 mmol, 34.9% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

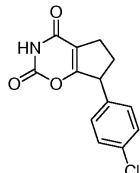
LC-MS ($M+H$)⁺ = 195.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.21 - 7.37 (2H, m), 7.11 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 3.25 (1H, dd, *J*=11.6, 8.5 Hz), 2.44 (2H, d, *J*=6.1 Hz), 2.15 - 2.31 (1H, m), 1.96 - 2.15 (3H, m), 1.78 - 1.95 (1H, m).

[0878]

중간체 P(3)

[0880]

7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[0881]

2-(4-클로로페닐)시클로펜타논 (7.80 g, 40.1 mmol) 및 카본이소시아네이티드산 클로라이드 (7.61 g, 72.1 mmol)의 용액을 58°C에서 고압 용기에서 1시간 동안 교반하였다. 온도를 130°C로 상승시키고, 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물이 고체화되었다. 고체 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 유성 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (5.4 g, 20.48 mmol, 51.1% 수율)을 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 264.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.32

[0883]

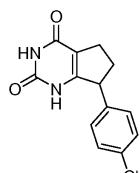
(2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.12 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 4.15 - 4.25 (1H, m), 2.56 - 2.93 (4H, m).

[0884]

중간체 P(4)

[0885]

7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온



[0886]

진한 수산화암모늄 (59.8 mL, 1536 mmol) 중 7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (5.4 g, 20.48 mmol)의 용액을 100°C에서 고압 용기에서 6시간 동안 교반하였다. 백색 침전물의 형성이 가열 동안 관찰되었다. 용매를 진공 하에 제거하여 7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (4.9 g, 18.65 mmol, 91% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 263.2. ¹H

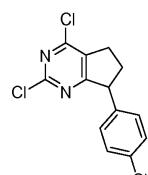
NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.37 (2H, d, *J*=8.2 Hz), 7.19 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 4.16 (1H, d, *J*=5.2 Hz), 3.79 (1H, br s), 3.17 (1H, s), 2.51 (2H, d, *J*=1.8 Hz), 1.75 - 1.85 (1H, m).

[0888]

제조예 P

[0889]

2,4-디클로로-7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[0891]

7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (4.7 g, 17.89 mmol), POCl₃ (53.4

mL, 573 mmol) 및 N,N-디메틸아닐린 (18.26 mL, 143 mmol)의 혼합물을 110°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음이 들어있는 비커에 부었다. 반응 용기의 내벽을 DCM으로 세척하였다. 얼음이 완전히 용융되자마자, 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,4-디클로로-7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (1.2 g, 4.01 mmol, 22.39% 수율)을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 299.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm

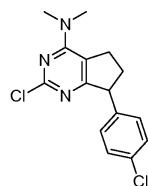
7.41 - 7.99 (2H, m), 7.09 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 4.41 (1H, t, *J*=8.4 Hz), 2.94 - 3.18 (2H, m),
2.73 (1H, dt, *J*=8.9, 4.5 Hz), 2.15 - 2.33 (1H, m).

[0893]

제조예 Pa

[0895]

2-클로로-7-(4-클로로페닐)-N,N-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



[0896]

[0897]

MeOH (4 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (200 mg, 0.668 mmol) 및 과량의 디메틸아민 (3.34 mL, 6.68 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-7-(4-클로로페닐)-N,N-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (98 mg, 0.318 mmol, 47.6% 수율)을 수득하였다.

[0898]

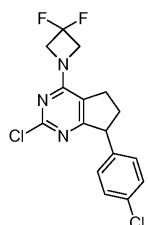
LC-MS (M+H)⁺ = 308.1.

[0899]

제조예 Pb

[0900]

2-클로로-7-(4-클로로페닐)-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[0901]

[0902]

MeOH (5 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (325 mg, 1.085 mmol), N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.945 mL, 5.42 mmol) 및 3,3-디플루오로아제티딘, HCl 염 (281 mg, 2.170 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-7-(4-클로로페닐)-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (70 mg, 0.197 mmol, 18.12% 수율)을 수득하였다.

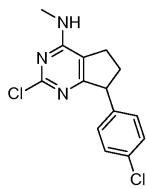
[0903]

LC-MS (M+H)⁺ = 356.1.

[0904]

제조예 Pc

[0905] 2-클로로-7-(4-클로로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



[0906]

[0907] MeOH (6 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (300 mg, 1.001 mmol), 메탄아민, HCl 염 (135 mg, 2.003 mmol) 및 DIPEA (0.700 mL, 4.01 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-7-(4-클로로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (101 mg, 0.343 mmol, 34.3% 수율)을 수득하였다.

[0908]

LC- MS ($M+H$)⁺ = 294.2.

[0909] 제조예 Q

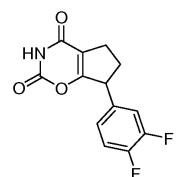
[0910] 2,4-디클로로-7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[0911]

[0912] 중간체 Q(1)

[0913] 7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[0914]

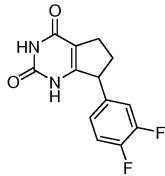
[0915] 2-(3,4-디플루오로페닐)시클로펜타논 (중간체 P(1) 및 P(2)의 방식으로 제조) (1.5 g, 7.65 mmol) 및 카본이소 시아네이티드산 클로라이드 (1.129 g, 10.70 mmol)의 용액을 58°C에서 고압 용기에서 1시간 동안 교반하였다. 온도를 130°C로 상승시키고, 반응 혼합물을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물이 고체화되었다. 고체 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 유성 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (1.05 g, 3.96 mmol, 51.8% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.16 (1H, br s), 7.15 (1H, dt, *J*=10.0, 8.3 Hz), 6.97 - 7.05 (1H, m), 6.88 - 6.95 (1H, m), 2.80 - 2.90 (1H, m), 2.61 - 2.78 (2H, m), 0.78 - 0.86 (2H, m).

[0916]

[0917] 중간체 Q(2)

[0918] 7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온



[0919]

[0920] 진한 수산화암모늄 (0.154 mL, 3.96 mmol) 중 7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (1.05 g, 3.96 mmol)의 용액을 100°C에서 고압 용기 (75 mL)에서 6시간 동안 교반하였다. 백색 침전물의 형성이 가열 동안 관찰되었다. 용매를 진공 하에 제거하여 7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (1.046 g, 3.96 mmol, 100% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

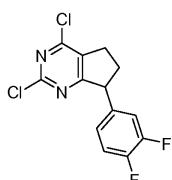
[0921]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 265.2.

[0922] 제조예 Q

[0923]

2,4-디클로로-7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[0924]

[0925] 7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (500 mg, 1.892 mmol), $POCl_3$ (5644 μ L, 60.6 mmol) 및 N,N -디메틸아닐린 (1931 μ L, 15.14 mmol)의 혼합물을 120°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음이 들어있는 비커에 부었다. 반응 용기의 내벽을 DCM으로 세척하였다. 얼음이 완전히 용융되자마자, 비커의 내용물을 분리 깔때기에 넣었다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,4-디클로로-7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (446 mg, 1.481 mmol, 78% 수율)을 수득하였다.

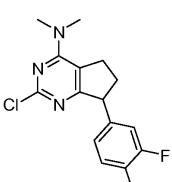
[0926]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 301.1.

[0927] 제조예 Qa

[0928]

2-클로로-7-(3,4-디플루오로페닐)-N,N-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민



[0929]

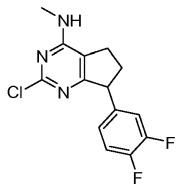
[0930] $MeOH$ (6 mL) 중 2,4-디클로로-7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (446 mg, 1.481 mmol) 및 과량의 디메틸아민 (2.222 mL, 4.44 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조생성물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-7-(3,4-디플루오로페닐)-N,N-디메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민 (146 mg, 0.471 mmol, 31.8% 수율)을 수득하였다.

[0931]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 310.2.

[0932] 제조예 Qb

[0933] 2-클로로-7-(3,4-디플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민



[0934]

[0935] 메탄올 (10 mL) 중 2,4-디클로로-7-(3,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (421 mg, 1.398 mmol), 메탄아민, HCl (283 mg, 4.19 mmol) 및 DIPEA (1.465 mL, 8.39 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-7-(3,4-디플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민 (154 mg, 0.521 mmol, 37.2% 수율)을 수득하였다.

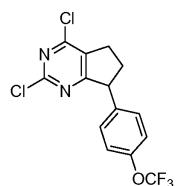
[0936]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 296.2.

[0937] 제조예 R

[0938]

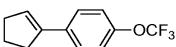
2,4-디클로로-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[0939]

[0940] 중간체 R(1)

[0941] 1-시클로펜테닐-4-(트리플루오로메톡시)벤젠



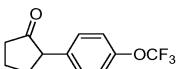
[0942]

[0943] (4-(트리플루오로메톡시)페닐)마그네슘 브로마이드를 중간체 P(1)의 방식으로 반응시켜 1-시클로펜테닐-4-(트리플루오로메톡시)벤젠을 수득하였다.

[0944]

중간체 R(2)

[0945] 2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)시클로펜타논



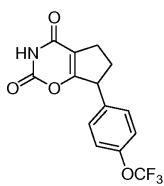
[0946]

[0947] 1-시클로펜테닐-4-(트리플루오로메톡시)벤젠을 중간체 P(2)의 방식으로 반응시켜 2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)시클로펜타논을 수득하였다.

[0948]

중간체 R(3)

[0949] 7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온

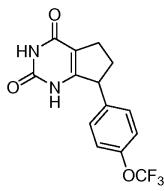


[0950]

[0951] 2-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)시클로펜타논을 중간체 P(3)의 방식으로 반응시켜 7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온을 수득하였다.

[0952] 중간체 R(4)

[0953] 7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온

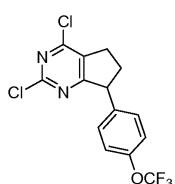


[0954]

[0955] 7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온을 중간체 P(4)의 방식으로 반응시켜 7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온을 수득하였다.

[0956] 제조예 R

[0957] 2,4-디클로로-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[0958]

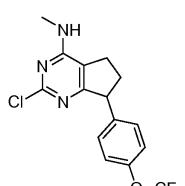
[0959] 7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온을 제조예 P의 방식으로 반응시켜 2,4-디클로로-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘을 분홍색 고체로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 349.2. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.31 (2H, dd, J =2.0, 7.7 Hz), 7.25 (2H, d, J =7.4 Hz), 4.56 (1H, t, J =8.8 Hz), 3.15 (1H, ddd, J =3.8, 9.1, 16.9 Hz), 3.09-3.00 (1H, m), 2.81-2.72 (1H, m), 2.27-2.22 (1H, m).

[0960]

[0961] 제조예 Ra

[0962] 2-클로로-N-메틸-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민



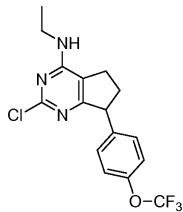
[0963]

[0964] MeOH (5 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (200 mg, 0.573 mmol) 및 메탄아민 (0.286 mL, 0.573 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 2-클로로-N-메틸-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민 (220 mg, 0.640 mmol, 112% 수율)을 수득하였다.

[0965] LC-MS ($M+H$)⁺ = 343.9.

[0966] 제조예 Rb

[0967] 2-클로로-N-에틸-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[0968]

[0969] MeOH (2 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (200 mg, 0.573 mmol) 및 에탄아민 (0.286 mL, 0.573 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-N-에틸-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (190 mg, 0.531 mmol, 93% 수율)을 수득하였다.

[0970]

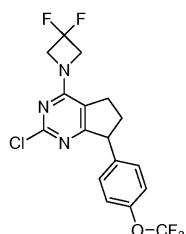
LC-MS ($M+H$)⁺ = 358.2.

[0971]

제조례 Rc

[0972]

2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



[0973]

[0974] MeOH (3 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (250 mg, 0.716 mmol), 3,3-디플루오로아제티딘, HCl 염 (186 mg, 1.432 mmol) 및 DIPEA (0.500 mL, 2.86 mmol)의 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (244 mg, 0.601 mmol, 84% 수율)을 수득하였다.

[0975]

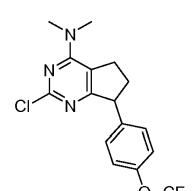
LC-MS ($M+H$)⁺ = 406.0.

[0976]

제조례 Rd

[0977]

2-클로로-N,N-디메틸-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[0978]

[0979] MeOH (2 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (250 mg, 0.716 mmol) 및 디메틸아민 (0.716 mL, 1.432 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-N,N-디메틸-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (250 mg, 0.699 mmol, 98% 수율)을 수득하였다.

[0980]

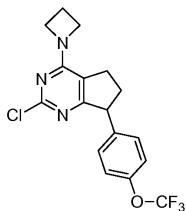
LC-MS ($M+H$)⁺ = 358.0.

[0981]

제조예 Re

[0982]

4-(아제티딘-1-일)-2-클로로-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[0983]

MeOH (3 mL) 중 2,4-디클로로-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (250 mg, 0.716 mmol) 및 아제티딘 (82 mg, 1.432 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-(아제티딘-1-일)-2-클로로-7-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (238 mg, 0.644 mmol, 90% 수율)을 수득하였다.

[0985]

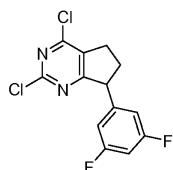
LC-MS ($M+H$)⁺ = 371.2.

[0986]

제조예 S

[0987]

2,4-디클로로-7-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘

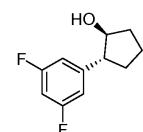


[0988]

중간체 S(1)

[0989]

(1S,2R)-2-(3,5-디플루오로페닐)시클로펜탄올



[0991]

플라스크를 (3,5-디플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (149 mL, 149 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) (1.901 g, 9.98 mmol)로 채웠다. 이 반응 혼합물에, THF (25 mL) 중에 용해시킨 6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 (12.53 g, 149 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물은 에폭시드의 첨가시 가온되었다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄의 용액의 첨가에 의해 켄칭하였다. 에테르를 첨가하고, 유기 층을 수집하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1S,2R)-2-(3,5-디플루오로페닐)시클로펜탄올 (26.5 g, 134 mmol, 90% 수율)을 수득하였다.

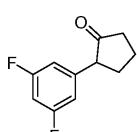
¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.72 (2H, dd, $J=8.7, 2.0$ Hz), 6.50 - 6.63 (1H, m), 2.97 (1H, br s), 2.78 (1H, d, $J=10.1$ Hz), 1.96 - 2.15 (2H, m), 1.66 - 1.85 (2H, m), 1.53 - 1.65 (2H, m).

[0993]

중간체 S(2)

[0994]

2-(3,5-디플루오로페닐)시클로펜타논



[0996]

[0997] CH_2Cl_2 (150 mL) 중 (1S,2R)-2-(3,5-디플루오로페닐)시클로펜탄을 (6 g, 30.3 mmol)의 용액에 데스-마르틴 퍼아이오디난 (15.41 g, 36.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 회석하고, 1N NaOH를 첨가하여 켓징하였다. 유기 층을 수집하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(3,5-디플루오로페닐)시클로펜타논 (4.765 g, 24.29 mmol, 80% 수율)을 수득하였다.

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 197.0. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm

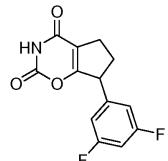
6.70 (2H, d, $J=6.7$ Hz), 6.52 - 6.67 (1H, m), 3.17 - 3.33 (1H, m), 2.33 - 2.56 (2H, m), 2.06 - 2.26 (2H, m), 2.01 (1H, dd, $J=11.7, 6.3$ Hz), 1.89 (1H, br s).

[0998]

중간체 S(3)

[1000]

7-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[1001]

[1002] 2-(3,5-디플루오로페닐)시클로펜타논 (4.765 g, 24.29 mmol) 및 카본이소시아네이티드산 클로라이드 (4.61 g, 43.7 mmol)의 혼합물을 58°C에서 1시간 동안 및 130°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각되면, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (700 mg, 2.64 mmol, 10.87% 수율)을 수득하였다.

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 266.1. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.79 (1H, br s),

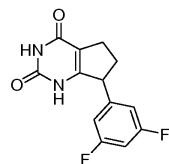
6.68 - 6.86 (3H, m), 4.22 (1H, br s), 2.87 (1H, dt, $J=7.0, 4.4$ Hz), 2.63 - 2.82 (2H, m), 2.15 (1H, br s).

[1003]

중간체 S(4)

[1004]

7-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온



[1005]

[1007] 진한 수산화암모늄 (50 mL, 1284 mmol) 중 7-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (700 mg, 2.64 mmol)의 용액을 고압 (350 mL) 용기 중에서 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 조 7-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (740 mg, 2.80 mmol, 106% 수율)을 수득하였다.

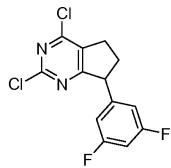
[1008]

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 265.0.

[1009]

제조예 S

[1010] 2,4-디클로로-7-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[1011]

[1012] 포스포릴 트리클로라이드 (7.691 mL, 84 mmol) 중 7-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (740 mg, 2.80 mmol)의 용액을 마이크로웨이브로 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음에 부었다. 얼음이 용융되면, 생성물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,4-디클로로-7-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (200 mg, 0.664 mmol, 23.72% 수율)을 수득하였다.

[1013]

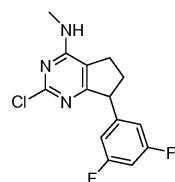
LC-MS ($M+H$)⁺ = 301.0.

[1014]

제조예 Sa

[1015]

2-클로로-7-(3,5-디플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



[1016]

[1017] MeOH (3 mL) 중 2,4-디클로로-7-(3,5-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (200 mg, 0.664 mmol) 및 메탄아민 (0.664 mL, 1.328 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-7-(3,5-디플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (60 mg, 0.203 mmol, 30.5% 수율)을 수득하였다.

[1018]

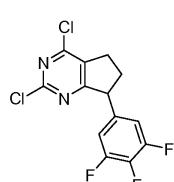
LC-MS ($M+H$)⁺ = 296.1.

[1019]

제조예 T

[1020]

2,4-디클로로-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[1021]

중간체 T(1)

[1023]

(1S,2R)-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)시클로펜탄올



[1024]

[1025] THF (110 mL) 중 마그네슘 (2.88 g, 118 mmol)의 혼탁액에 5-브로모-1,2,3-트리플루오로벤젠 (25 g, 118 mmol)을 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물에, THF (20 mL) 중에 용해시킨 아이오딘화구리 (I) (1.506 g, 7.91 mmol) 및 6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 (9.93 g, 118 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물은 에폭시드의 첨가시 가온되었다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반

하였다. 반응 혼합물을 염화암모늄의 용액의 첨가에 의해 켄칭하였다. 에테르를 첨가하고, 유기 층을 수집하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1S,2R)-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)시클로펜타논 (20.2 g, 93 mmol, 79% 수율)을 수득하였다.

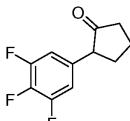
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8 ppm 6.79 - 7.02 (2H, m), 4.10 - 4.21 (1H, m), 2.75 - 2.91 (1H, m), 2.08 - 2.24 (2H, m), 1.75 - 1.93 (2H, m), 1.50 - 1.75 (2H, m).

[1026]

중간체 T(2)

[1028]

2-(3,4,5-트리플루오로페닐)시클로펜타논



[1029]

CH_2Cl_2 (20 mL) 중 (1S,2R)-2-(3,4,5-트리플루오로페닐)시클로펜타논 (1 g, 4.63 mmol)의 용액에 테스-마르틴 퍼아이오디난 (2.354 g, 5.55 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 1N NaOH 를 첨가하여 켄칭하였다. 유기 층을 수집하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(3,4,5-트리플루오로페닐)시클로펜타논 (310 mg, 1.447 mmol, 31.3% 수율)을 수득하였다.

[1031]

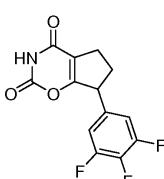
LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 215.1.

[1032]

중간체 T(3)

[1033]

7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[1034]

2-(3,4,5-트리플루오로페닐)시클로펜타논 (2 g, 9.34 mmol) 및 카본이소시아네이티드산 클로라이드 (1.773 g, 16.81 mmol)의 혼합물을 58°C에서 1시간 동안 및 130°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (1.227 g, 4.33 mmol, 46.4% 수율)을 수득하였다.

[1036]

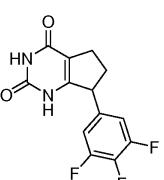
LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 284.0.

[1037]

중간체 T(4)

[1038]

7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]파리미딘-2,4(3H,5H)-디온



[1039]

진한 수산화암모늄 (75 mL, 1926 mmol) 중 7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (1.23 g, 4.34 mmol)의 용액을 고압 (350 mL) 용기 중에서 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에 농축시켜 조 7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]파

리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (1.3 g, 4.61 mmol, 106% 수율)을 수득하였다.

[1041] LC-MS ($M+H$)⁺ = 283.0.

[1042] 제조예 T

[1043] 2,4-디클로로-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘

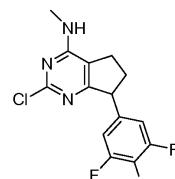


[1044] [1045] 포스포릴 트리클로라이드 (5 mL, 54.6 mmol) 중 7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (1.3 g, 4.61 mmol)의 용액을 마이크로웨이브로 110°C에서 1시간 동안 가열하였다. 반응을 추가의 출발 물질 800 mg을 사용하여 반복하였다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고 합하였다. 얼음이 용융되면, 생성물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,4-디클로로-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (498 mg, 1.561 mmol, 33.9% 수율)을 수득하였다.

[1046] LC-MS ($M+H$)⁺ = 318.9.

[1047] 제조예 Ta

[1048] 2-클로로-N-메틸-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민

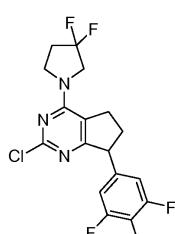


[1049] [1050] MeOH (10 mL) 중 2,4-디클로로-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (498 mg, 1.561 mmol) 및 메탄아민 (1.561 mL, 3.12 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 불완전한 반응이 관찰되었다. 추가량의 메탄아민 (1.561 mL, 3.12 mmol)을 반응이 완결될 때까지 반응 혼합물에 첨가하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-7-(3,5-디플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (60 mg, 0.203 mmol, 30.5% 수율)을 수득하였다.

[1051] LC-MS ($M+H$)⁺ = 314.0.

[1052] 제조예 Tb

[1053] 2-클로로-4-(3,3-디플루오로파리리딘-1-일)-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



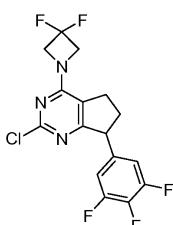
[1054] [1055] 2,4-디클로로-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (100 mg, 0.313 mmol),

DIPEA (0.066 mL, 0.376 mmol) 및 3,3-디플루오로피롤리딘, HCl 염 (45.0 mg, 0.313 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (105 mg, 0.269 mmol, 86% 수율)을 수득하였다.

[1056] LC-MS ($M+H$)⁺ = 390.0.

[1057] 제조예 Tc

[1058] 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘

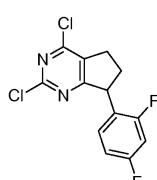


[1059] [1060] 2,4-디클로로-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (100 mg, 0.313 mmol), DIPEA (0.109 mL, 0.627 mmol) 및 3,3-디플루오로아제티딘, HCl 염 (44.7 mg, 0.345 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-7-(3,4,5-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (105 mg, 0.279 mmol, 89% 수율)을 수득하였다.

[1061] LC-MS ($M+H$)⁺ = 376.0.

[1062] 제조예 U

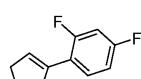
[1063] 2,4-디클로로-7-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



[1064]

[1065] 중간체 U(1)

[1066] 1-시클로펜테닐-2,4-디플루오로벤젠



[1067]

[1068] 0°C에서 THF 중 (2,4-디플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (32.4 g, 149 mmol)의 0.497M 용액에 시클로펜타논 (13.23 mL, 149 mmol)을 조심스럽게 첨가하였다. 첨가 종결시, 반응 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 열음 (10 g) 및 6N 수성 염산을 첨가하였다. 반응 혼합물을 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 아황산수소나트륨의 포화 수용액, 중탄산나트륨의 포화 수용액 및 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1-시클로펜테닐-2,4-디플루오로벤젠 (7.064 g, 39.2 mmol, 26.3% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

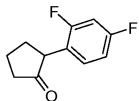
LC-MS ($M+H$)⁺ = 181.0. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.22 - 7.31

(1H, m), 6.75 - 6.85 (2H, m), 6.26 - 6.31 (1H, m), 2.68 - 2.74 (2H, m), 2.51 - 2.58 (2H, m), 1.93 - 2.02 (2H, m).

[1069]

[1070] 중간체 U(2)

[1071] 2-(2,4-디플루오로페닐)시클로펜타논



[1072]

90% 포름산 (26.4 mL, 689 mmol) 및 30% 과산화수소 (6.0 mL, 39.2 mmol)의 혼합물을 40°C에서 10분 동안 가온하였다. 생성된 용액을 1-시클로펜테닐-2,4-디플루오로벤젠 (7.064 g, 39.2 mmol)에 교반 하에 조심스럽게 첨가하였다. 2-상계를 처음에 실온에서 교반하였다. 일정 기간 후, 자발적 발열 반응이 발생하였고, 온도가 약 50°C까지 상승하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액을 조심스럽게 첨가하여 켄칭하였다. 에테르를 첨가하고, 분리 깔때기의 내용물을 격렬히 진탕시켰다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에테르로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(2,4-디플루오로페닐)시클로펜타논 (3.503 g, 17.85 mmol, 45.5% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

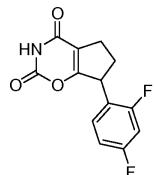
LC-MS (M+H)⁺ = 195.2. ¹H NMR (500

MHz, CDCl₃) δ ppm 7.08 (1H, td, *J*=8.4, 6.4 Hz), 6.76 - 6.86 (2H, m), 3.42 (1H, dd, *J*=12.2, 8.9 Hz), 2.42 - 2.53 (2H, m), 2.28 - 2.39 (1H, m), 2.13 - 2.23 (1H, m), 1.86 - 2.10 (2H, m).

[1074]

중간체 U(3)

[1076] 7-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[1077]

2-(2,4-디플루오로페닐)시클로펜타논 (1.014 g, 5.17 mmol) 및 톨루엔 중 50 중량% 카본이소시아네이티드산 클로라이드 용액 (1.963 g, 9.30 mmol)의 혼합물을 58°C에서 1시간 동안 및 120°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨의 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (499.3 mg, 1.883 mmol, 36.4% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

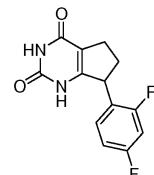
LC-MS

(M+H)⁺ = 266.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 - 8.64 (1H, m), 7.10 (1H, td, *J*=8.5, 6.3 Hz), 6.78 - 6.92 (2H, m), 4.36 - 4.49 (1H, m), 2.79 - 2.92 (1H, m), 2.59 - 2.78 (2H, m), 2.08 (1H, ddd, *J*=9.3, 6.9, 6.7 Hz).

[1079]

중간체 U(4)

[1081] 7-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온



[1082]

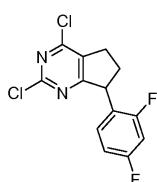
2-(2,4-디플루오로페닐)시클로펜타논 (1.014 g, 5.17 mmol) 및 톨루엔 중 50 중량% 카본이소시아네이티드산 클

로라이드 용액 (1.963 g, 9.30 mmol)의 혼합물을 58°C에서 1시간 동안 및 120°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨의 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 7-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (499.3 mg, 1.883 mmol, 36.4% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1084] LC-MS ($M+H$)⁺ = 265.1.

[1085] 제조예 U

[1086] 2,4-디클로로-7-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[1087]

[1088] 포스포릴 트리클로라이드 (10 mL) 중 7-페닐-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (248.5 mg, 0.940 mmol)의 용액을 마이크로웨이브로 130°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 열음이 들어있는 비커에 부었다. 열음이 용융되면, 생성물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,4-디클로로-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (267.9 mg, 95%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

[1089]

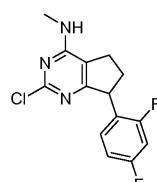
LC-MS ($M+H$)⁺ = 301.1.

[1090]

제조예 Ua

[1091]

2-클로로-7-(2,4-디플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



[1092]

[1093] 메탄올 (5 mL) 중 2,4-디클로로-7-(2,4-디플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (267.9 mg, 0.890 mmol)의 용액에 메탄올 중 메틸아민의 2M 용액 (0.890 mL, 1.779 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-7-(2,4-디플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (184.6 mg, 0.624 mmol, 70.2% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1094]

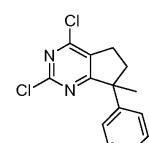
LC-MS ($M+H$)⁺ = 296.1.

[1095]

제조예 V

[1096]

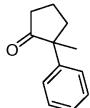
2,4-디클로로-7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[1097]

[1098] 중간체 V(1)

[1099] 2-메틸-2-페닐시클로펜타논



[1100]

0°C에서 DME (3571 μ L) 중 60% NaH (125 mg, 3.12 mmol)의 슬러리에 2-페닐시클로펜타논 (500 mg, 3.12 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, MeI (898 μ L, 14.36 mmol)를 첨가하고, 용액을 환류 하에 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 얼음에 붂고, Et₂O로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔에 적용하고, EtOAc/Hex 구배로 용리시켜 2-메틸-2-페닐시클로펜타논 (401.7 mg, 2.305 mmol, 73.9% 수율)을 수득하였다.

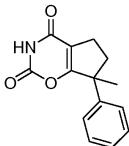
LC-MS (M+H)⁺ = 175.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

ppm 7.29 - 7.37 (4 H, m), 7.20 - 7.24 (1 H, m), 2.54 (1 H, dt, *J*=12.51, 6.26 Hz), 2.34 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 1.82 - 2.05 (3 H, m), 1.38 (3 H, s).

[1102]

중간체 V(2)

[1104] 7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[1105]

2-메틸-2-페닐시클로펜타논 (중간체 V(1)) (705.5 mg, 4.05 mmol) 및 카본이소시아네이티드산 클로라이드 (1700 mg, 8.06 mmol)를 합하고, N₂로 풀러싱하고, 밀봉된 투브로 밀봉하였다. 58°C에서 1시간 동안 가열한 다음, 130°C에서 1.75시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시켰다. 투브 (HCl)를 조심스럽게 열고, 잔류물을 EtOAc 중에 용해시켰다. NaHCO₃ (수성)을 사용하여 분배하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에 로딩하고, EtOAc/헥산 구배로 용리시켜 7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (43% 수율)을 수득하였다.

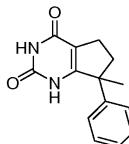
LC-MS (M+H)⁺ =

244.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (1 H, br. s.), 7.32 - 7.38 (2 H, m), 7.26 - 7.30 (3 H, m), 2.69 - 2.75 (2 H, m), 2.43 - 2.52 (1 H, m), 2.21 - 2.29 (1 H, m), 1.68 (3 H, s).

[1107]

중간체 V(3)

[1109] 7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온



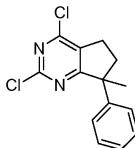
[1110]

고체 7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (420 mg, 1.727 mmol)에 밀봉된 투브 내 진한 수산화암모늄 (4706 μ L, 121 mmol)을 첨가하였다. 투브를 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시켰다. 용매를 N₂의 스트림 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에 로딩하고, EtOAc/헥산 구배로 용리시켜 7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (293 mg, 1.209 mmol, 70.0% 수율)을 수득하였다.

[1112] LC-MS ($M+H$)⁺ = 243.1.

[1113] 제조예 V

[1114] 2,4-디클로로-7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



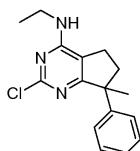
[1115]

[1116] 7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (48.2 mg, 0.199 mmol)을 $POCl_3$ (742 μL , 7.96 mmol) 중에 용해시키고, 마이크로웨이브 바이알에 넣었다. 반응물을 마이크로웨이브로 120°C에서 1시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 얼음에 부었다. 얼음이 용융되자마자, EtOAc로 3회 추출하였다. $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 신속한 EtOAc/Hex SG 칼럼에 의해 2,4-디클로로-7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (43.1 mg, 0.154 mmol, 78% 수율)을 수득하였다.

[1117] LC-MS ($M+H$)⁺ = 279.1.

[1118] 제조예 Va

[1119] 2-클로로-N-에틸-7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민

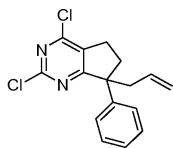


[1120]

[1121] 실온에서 THF (772 μL) 중 2,4-디클로로-7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘 (제조예 V) (43.1 mg, 0.154 mmol)의 용액에 MeOH 390 μL 로 희석한 2M 에틸아민 (386 μL , 0.772 mmol)의 용액을 첨가하였다 (전체 반응물은 1:1 THF/MeOH 중 .1M임). 실온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc/Hex 구배를 사용하는 실리카 젤 칼럼에 적용하여 2-클로로-N-에틸-7-메틸-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (38.0 mg, 0.132 mmol, 86% 수율)을 수득하였다.

[1122] 제조예 W

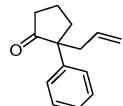
[1123] 2,4-디클로로-7-알릴-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[1124]

[1125] 중간체 W(1)

[1126] 2-알릴-2-페닐시클로펜타논

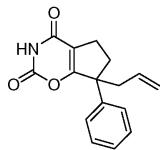


[1127]

[1128] 알릴 브로마이드를 사용하여 중간체 V(1)의 절차를 통해 2-알릴-2-페닐시클로펜타논을 수득하였다.

[1129] 중간체 W(2)

[1130] 7-알릴-7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[1131]

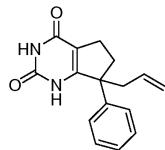
[1132] 중간체 V(2)의 방법을 이용하여 7-알릴-7-페닐-6,7-디히드로시클로펜타[e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온을 수득하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.06 (1 H, br. s.), 7.23 - 7.43 (5 H, m), 5.59 - 5.72 (1 H, m, J=17.09, 9.99, 7.21, 7.21 Hz), 5.08 - 5.23 (2 H, m), 2.73 - 2.87 (2 H, m), 2.63 - 2.71 (2 H, m), 2.38 - 2.49 (2 H, m)

[1133]

[1134] 중간체 W(3)

[1135] 7-알릴-7-페닐-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]파리미딘-2,4(3H,5H)-디온



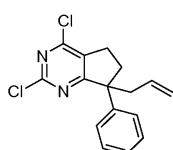
[1136]

[1137] 중간체 V(3)의 방법을 이용하여 7-알릴-7-페닐-6,7-디히드로-1H-시클로펜타[d]파리미딘-2,4(3H,5H)-디온을 수득하였다.

[1138] LC-MS (M+H)⁺ = 269.1.

[1139] 제조예 W

[1140] 2,4-디클로로-7-알릴-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



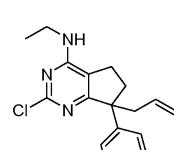
[1141]

[1142] 제조예 V의 방법을 이용하여 2,4-디클로로-7-알릴-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘을 수득하였다.

[1143] LC-MS (M+H)⁺ = 305.0.

[1144] 제조예 Wa

[1145] 2-클로로-N-에틸-7-알릴-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



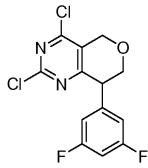
[1146]

[1147] 제조예 Va에 대한 절차를 이용하여, 2-클로로-N-에틸-7-알릴-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민을 수득하였다.

[1148] LC-MS (M+H)⁺ = 314.1.

[1149] 제조예 X

[1150] 2,4-디클로로-8-(3,5-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



[1151]

[1152] 중간체 X(1)

[1153] 3-아이오도-4,4-디메톡시테트라히드로-2H-피란



[1154]

[1155] 트리메톡시메탄 (82 mL, 745 mmol) 및 디히드로-2H-피란-4(3H)-온 (14.92 g, 149 mmol)의 혼합물을 4°C로 냉각시켰다. 디아이오딘 (37.8 g, 149 mmol)을 나누어 첨가하고, 4°C 내지 5°C 사이의 온도를 유지하였다. 반응 혼합물을 4°C에서 10분 동안 교반하였다. 냉각 조를 제거하고, 28°C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 10°C로 냉각시키고, 10분 동안 교반하고, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다.

[1156]

반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 회석하고, 빙수에서 냉각시켰다. 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액으로 천천히 켄칭하였다. 혼합된 층이 분리되었다. 수성 층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-아이오도-4,4-디메톡시테트라히드로-2H-피란 (33.05 g, 121 mmol, 82% 수율)을 수득하였다.

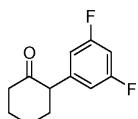
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.24 (1 H, t, $J=2.29$ Hz),

3.93 - 4.02 (1 H, m), 3.83 - 3.92 (2 H, m), 3.55 (1 H, d, $J=2.44$ Hz), 3.24 (3 H, s), 3.20 (3 H, s), 2.33 (1 H, dd, $J=4.88, 2.14$ Hz), 1.79 (1 H, dd, $J=14.34, 2.44$ Hz)

[1157]

[1158] 중간체 X(2)

[1159] 3-(3,5-디플루오로페닐)디히드로-2H-피란-4(3H)-온



[1160]

[1161] (1R,2R)-2-아미노시클로헥산올 히드로클로라이드 (0.418 g, 2.76 mmol), 염화니켈(II) 6수화물 (0.328 g, 1.378 mmol) 및 3,5-디플루오로페닐보론산 (6.53 g, 41.3 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 THF 중 NaHMDS (55.1 mL, 55.1 mmol)를 10°C에서 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 10°C에서 20분 동안 교반하였다. 2-프로판올 (113 mL) (사전에 N_2 로 베블링함)을 0°C에서 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. THF 중 3-아이오도-4,4-디메톡시테트라히드로-2H-피란 (제조예 X1) (7.5 g, 27.6 mmol)을 적가하고, 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 1.0 HCl을 산성이 될 때까지 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켰다. EtOAc 로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 3-(3,5-디플루오로페닐)디히드로-2H-피란-4(3H)-온 (1.6 g, 7.54 mmol, 27.4% 수율)을 수득하였다.

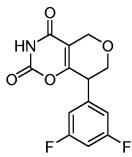
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.78

(dd, $J=8.24, 2.14$ Hz, 2 H) 6.62 - 6.75 (m, 1 H) 4.21 (dd, $J=11.44, 5.65$ Hz, 2 H) 3.85 - 4.01 (m, 2 H) 3.76 (dd, $J=8.55, 6.10$ Hz, 1 H) 2.60 - 2.75 (m, 1 H) 2.48 - 2.60 (m, 1 H)

[1162]

[1163] 중간체 X(3)

[1164] 8-(3,5-디플루오로페닐)-7,8-디히드로페라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[1165]

[1166] 3-(3,5-디플루오로페닐) 디히드로-2H-페란-4(3H)-온 (제조예 X2) (800 mg, 3.77 mmol) 및 카본이소시아네이티드산 클로라이드 (557 mg, 5.28 mmol)의 혼합물을 밀봉된 병에서 55°C에서 1시간 동안 및 130°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. EtOAc 및 포화 NaHCO₃ 용액 사이에 분배하였다. EtOAc(x 3회)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 8-(3,5-디플루오로페닐)-7,8-디히드로페라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (230 mg, 0.818 mmol, 21.69% 수율)을 수득하였다.

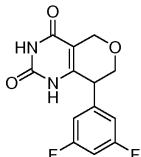
LC-MS (M+H)⁺ = 282.0. ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.94 (br, s., 1 H) 6.85 - 7.01 (m, 2 H) 6.81 (tt, J=8.81, 2.17 Hz, 1 H) 4.70 (d, J=15.56 Hz, 1 H) 4.49 (dd, J=15.56, 2.14 Hz, 1 H) 4.03 - 4.12 (m, 2 H) 3.68 (br, s., 1 H)

[1167]

[1168] 중간체 X(4)

[1169] 8-(3,5-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-1H-페라노[4,3-d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온



[1170]

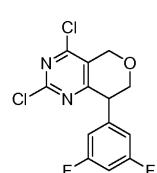
[1171] 밀봉된 병 중 8-(3,5-디플루오로페닐)-7,8-디히드로페라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (제조예 X3) (230 mg, 0.818 mmol) 및 수산화암모늄 (2229 μL, 57.3 mmol)의 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 가열하였다. N₂를 밤새 취입시켜 8-(3,5-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-1H-페라노[4,3-d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (191 mg, 0.682 mmol, 83% 수율)을 수득하였고, 이를 그대로 사용하였다.

[1172]

LC-MS (M+H)⁺ = 281.1.

[1173] 제조예 X

[1174] 2,4-디클로로-8-(3,5-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘



[1175]

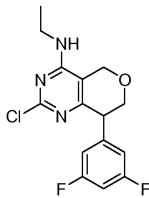
[1176] 마이크로웨이브 바이알 중 8-(3,5-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-1H-페라노[4,3-d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (중간체 X(4)) (191 mg, 0.682 mmol) 및 POCl₃ (1906 μL, 20.45 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브로 100°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 열음에 붓고, 열음이 용융되자마자, EtOAc (x3회)로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,4-디클로로-8-(3,5-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘 (117 mg, 0.369 mmol, 54.1% 수율)을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 317.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.66 - 6.91 (m, 3 H) 4.87 - 5.01 (m, 1 H) 4.70 - 4.83 (m, 1 H) 4.13 - 4.27 (m, 2 H) 4.10 (t, J=4.03 Hz, 1 H)

[1177]

[1178] 제조예 Xa

[1179] 2-클로로-8-(3,5-디플루오로페닐)-N-에틸-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민



[1180]

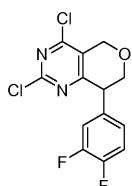
[1181] THF (1845 μ L) 중 에탄아민 (406 μ L, 0.812 mmol), 2,4-디클로로-8-(3,5-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (제조예 X)(117 mg, 0.369 mmol) 및 DIEA (161 μ L, 0.922 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 2-클로로-8-(3,5-디플루오로페닐)-N-에틸-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민 (104 mg, 0.319 mmol, 87% 수율)을 수득하였다.

[1182]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 326.1.

제조예 Y

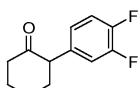
[1184] 2,4-디클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



[1185]

중간체 Y(2)

[1187] 3-(3,4-디플루오로페닐)디히드로-2H-피란-4(3H)-온



[1188]

[1189] 3,4-디플루오로페닐보론산을 중간체 X(2)에서 기재한 바와 같이 3-아이오도-4,4-디메톡시테트라히드로-2H-피란(중간체 X(1))과 반응시켜 3-(3,4-디플루오로페닐)디히드로-2H-피란-4(3H)-온(중간체 Y(2))을 수득하였다.

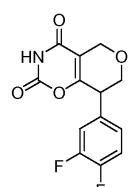
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.03 - 7.22 (m, 2 H) 6.95 (ddd, J=6.33, 4.20, 1.98 Hz, 1 H) 4.17 - 4.32 (m, 2 H) 3.96 (ddd, J=11.52, 9.84, 3.97 Hz, 1 H) 3.91 (dd, J=11.44, 9.00 Hz, 1 H) 3.77 (dd, J=8.85, 5.80 Hz, 1 H) 2.63 - 2.76 (m, 1 H) 2.49 - 2.62 (m, 1 H).

[1190]

중간체 Y(3)

[1192]

8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



[1193]

[1194] 3-(3,4-디플루오로페닐)디히드로-2H-피란-4(3H)-온(중간체 Y(2))을 중간체 X(3)에서 기재한 바와 같이 카본이 소시아네이티드산 클로라이드와 반응시켜 8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온(중간체 Y(3))을 수득하였다.

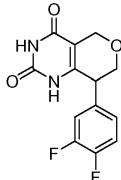
LC-MS ($M+H$)⁺ = 282.1. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.08 - 7.20 (m, 3 H) 4.67 (d, J =15.26 Hz, 1 H) 4.46 (dd, J =15.56, 2.14 Hz, 1 H) 3.98 - 4.10 (m, 2 H) 3.67 (br. s., 1 H).

[1195]

중간체 Y(4)

[1197]

8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-1H-피라노[4,3-d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온



[1198]

8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (중간체 Y(3))을 중간체 X(4)에서 기재한 바와 같이 수산화암모늄과 반응시켜 8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-1H-피라노[4,3-d]피리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (중간체 Y(4))을 수득하였다.

[1200]

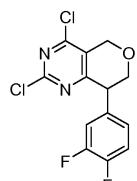
LC-MS ($M-H$)⁺ = 279.1.

[1201]

제조예 Y

[1202]

2,4-디클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



[1203]

2,4-디클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (중간체 Y(4))을 제조예 X에서 기재한 바와 같이 $POCl_3$ 과 반응시켜 2,4-디클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (제조예 Y)을 수득하였다.

[1205]

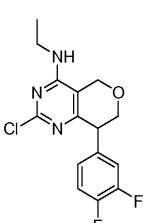
LC-MS ($M+H$)⁺ = 317.1.

[1206]

제조예 Ya

[1207]

2-클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-N-에틸-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민



[1208]

2,4-디클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (제조예 Y)을 제조예 Xa에서 기재한 바와 같이 에탄아민과 반응시켜 2-클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-N-에틸-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민 (제조예 Ya)을 수득하였다.

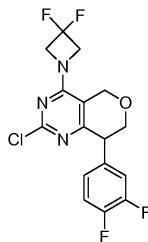
[1210]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 326.1.

[1211]

제조예 Yb

[1212] 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘



[1213]

[1214] 2,4-디클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘 (제조예 Y)을 제조예 Xa에서 기재한 바와 같이 3,3-디플루오로아제티딘, HCl과 반응시켜 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘 (제조예 Yb)을 수득하였다.

[1215]

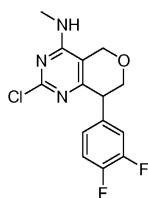
LC-MS ($M+H$)⁺ = 374.1.

[1216]

제조예 Yc

[1217]

2-클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-N-메틸-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘-4-아민



[1218]

[1219] 2,4-디클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘 (제조예 Y)을 제조예 Xa에서 기재한 바와 같이 메탄아민과 반응시켜 2-클로로-8-(3,4-디플루오로페닐)-N-메틸-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘-4-아민 (제조예 Yc)을 수득하였다.

[1220]

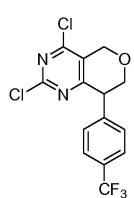
LC-MS ($M+H$)⁺ = 312.3.

[1221]

제조예 Z

[1222]

2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘

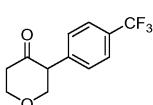


[1223]

중간체 Z(2)

[1225]

3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)디히드로-2H-페란-4(3H)-온



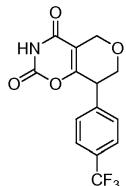
[1226]

[1227] 4-(트리플루오로메틸)페닐보론산을 중간체 X(2)에서 기재한 바와 같이 3-아이오도-4,4-디메톡시테트라히드로-2H-페란 (중간체 X(1))과 반응시켜 3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)디히드로-2H-페란-4(3H)-온 (중간체 Z(2))을 수득하였다.

[1228] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.61 (m, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.37 (m, $J=7.93$ Hz, 2 H) 4.26 (dd, $J=11.44, 5.95$ Hz, 2 H) 3.93 - 4.05 (m, 2 H) 3.82 - 3.93 (m, 1 H) 2.64 - 2.81 (m, 1 H) 2.49 - 2.64 (m, 1 H)

[1229] 중간체 Z(3)

[1230] 8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로페라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



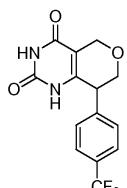
[1231]

[1232] 3-(4-(트리플루오로메틸)페닐)디히드로-2H-페란-4(3H)-온 (중간체 Z(2))을 중간체 X(3)에 기재된 바와 같이 카본이소시아네이티드산 클로라이드와 반응시켜 8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로페라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (중간체 Z(3))을 수득하였다.

[1233] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.47 (br. s., 1 H) 7.58 - 7.75 (m, 2 H) 7.42 - 7.55 (m, 2 H) 4.68 (d, $J=15.56$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.57 (m, 1 H) 4.03 - 4.22 (m, 2 H) 3.79 (br. s., 1 H)

[1234] 중간체 Z(4)

[1235] 8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-1H-페라노[4,3-d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온



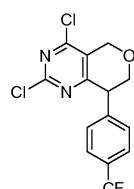
[1236]

[1237] 8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로페라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온 (중간체 Z(3))을 중간체 X(4)에서 기재한 바와 같이 수산화암모늄과 반응시켜 8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-1H-페라노[4,3-d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (중간체 Z(4))을 수득하였다.

[1238] LC-MS ($\text{M}-\text{H}$)⁺ = 313.1.

[1239] 제조예 Z

[1240] 2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘



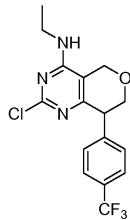
[1241]

[1242] 8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-1H-페라노[4,3-d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온 (중간체 Z(4))을 제조예 X에서 기재한 바와 같이 POCl_3 과 반응시켜 2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘 (제조예 Z)을 수득하였다.

[1243] LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 349.1.

[1244] 제조예 Za

[1245] 2-클로로-N-에틸-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민



[1246]

[1247] 2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘 (제조예 Z)을 제조예 Xa에서 기재한 바와 같이 에탄아민과 반응시켜 2-클로로-N-에틸-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민 (제조예 Za)을 수득하였다.

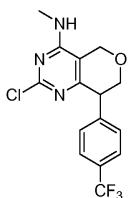
[1248]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 358.1.

[1249] 제조예 Zb

[1250]

2-클로로-N-메틸-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민



[1251]

[1252] 2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘 (제조예 Z)을 제조예 Xa에서 기재한 바와 같이 메탄아민과 반응시켜 2-클로로-N-메틸-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민 (제조예 Zb)을 수득하였다.

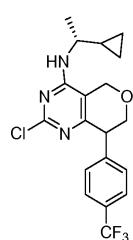
[1253]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 344.1.

[1254] 제조예 Zc

[1255]

2-클로로-N-((R)-1-시클로프로필에틸)-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민



[1256]

[1257] 2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘 (제조예 Z)을 제조예 Xa에서 기재된 바와 같이 (R)-1-시클로프로필에탄아민, HCl과 반응시켜 2-클로로-N-((R)-1-시클로프로필에틸)-8-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]파리미딘-4-아민 (제조예 Zc)을 수득하였다.

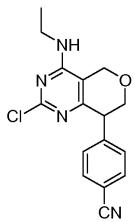
[1258]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 398.2.

[1259]

제조예 AAa

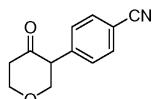
[1260] 4-(2-클로로-4-(에틸아미노)-7,8-디히드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-8-일)벤조니트릴



[1261]

[1262] 중간체 AA(2)

[1263] 4-(4-옥소테트라하이드로-2H-피란-3-일)벤조니트릴



[1264]

[1265] 4-시아노페닐보론산을 중간체 X(2)에서 기재한 바와 같이 3-아이오도-4,4-디메톡시테트라하이드로-2H-피란 (중간체 X(1))과 반응시켜 4-(4-옥소테트라하이드로-2H-피란-3-일)벤조니트릴 (중간체 AA(2))을 수득하였다.

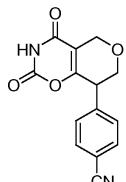
LC-MS (M+H)⁺ = 202.1. ¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.55 Hz, 2 H) 4.23 - 4.31 (m, 2 H) 3.94 - 4.02 (m, 2 H) 3.85 - 3.92 (m, 1 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 2.52 (t, J=5.80 Hz, 1 H).

[1266]

[1267] 중간체 AA(3)

[1268] 4-(2,4-디옥소-2,3,4,5,7,8-헥사하이드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-8-일)벤조니트릴



[1269]

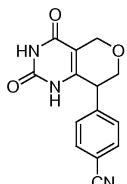
[1270] 4-(4-옥소테트라하이드로-2H-피란-3-일)벤조니트릴 (중간체 AA(2))을 중간체 X(3)에서 기재한 바와 같이 카본이오시아네이티드산 클로라이드와 반응시켜 4-(2,4-디옥소-2,3,4,5,7,8-헥사하이드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-8-일)벤조니트릴 (중간체 AA(3))을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 271.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.57 - 7.78 (m, 2 H) 7.41 - 7.51 (m, 2 H) 4.61 - 4.75 (m, 1 H) 4.50 (dd, J=15.49, 2.14 Hz, 1 H) 4.04 - 4.20 (m, 2 H) 3.78 (br. s., 1 H).

[1271]

[1272] 중간체 AA(4)

[1273] 4-(2,4-디옥소-2,3,4,5,7,8-헥사하이드로-1H-피라노[4,3-d]피리미딘-8-일)벤조니트릴



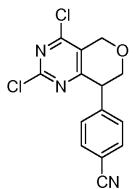
[1274]

[1275] 4-(2,4-디옥소-2,3,4,5,7,8-헥사하이드로피라노[3,4-e][1,3]옥사진-8-일)벤조니트릴 (중간체 AA(3))을 중간체 X(4)에서 기재한 바와 같이 수산화암모늄과 반응시켜 4-(2,4-디옥소-2,3,4,5,7,8-헥사하이드로-1H-피라노[4,3-d]피리미딘-8-일)벤조니트릴 (중간체 AA(4))을 수득하였다.

[1276] LC-MS ($M-H$)⁺ = 270.2.

[1277] 제조예 AA

[1278] 4-(2,4-디클로로-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘-8-일)벤조니트릴



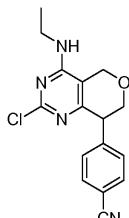
[1279]

[1280] 4-(2,4-디옥소-2,3,4,5,7,8-헥사히드로-1H-페라노[4,3-d]페리미딘-8-일)벤조니트릴 (중간체 AA(4))을 제조예 X에서 기재한 바와 같이 $POCl_3$ 과 반응시켜 4-(2,4-디클로로-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘-8-일)벤조니트릴 (제조예 AA)을 수득하였다.

[1281] LC-MS ($M+H$)⁺ = 306.1.

[1282] 제조예 AAa

[1283] 4-(2-클로로-4-(에틸아미노)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘-8-일)벤조니트릴



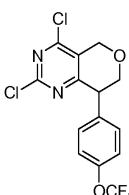
[1284]

[1285] 4-(2,4-디클로로-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘-8-일)벤조니트릴 (제조예 AA)을 제조예 Xa에서 기재한 바와 같이 에탄아민과 반응시켜 4-(2-클로로-4-(에틸아미노)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘-8-일)벤조니트릴 (제조예 AAa)을 수득하였다.

[1286] LC-MS ($M+H$)⁺ = 315.1.

[1287] 제조예 AB

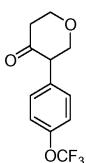
[1288] 2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘



[1289]

중간체 AB(2)

[1291] 3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)디히드로-2H-페란-4(3H)-온



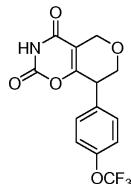
[1292]

[1293] 4-(트리플루오로메톡시)페닐보론산을 사용하여 중간체 X(2)의 절차를 이용함으로써 3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)디히드로-2H-페란-4(3H)-온을 수득하였다.

[1294] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29 (2 H, d, $J=7.05$ Hz), 7.19 - 7.25 (2 H, m), 4.23 - 4.32 (2 H, m), 3.91 - 4.04 (2 H, m), 3.84 (1 H, dd, $J=8.81, 6.30$ Hz), 2.66 - 2.77 (1 H, m), 2.56 - 2.63 (1 H, m)

[1295] 중간체 AB(3)

[1296] 8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디히드로페라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온



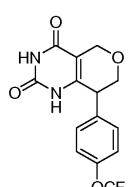
[1297]

[1298] 중간체 X(3)의 절차를 이용하여 8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디히드로페라노[3,4-e][1,3]옥사진-2,4(3H,5H)-디온을 수득하였다.

[1299] ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.98 (1 H, s), 7.52 (2 H, d, $J=8.55$ Hz), 7.37 (2 H, d, $J=7.93$ Hz), 4.45 - 4.51 (1 H, m), 4.36 (1 H, dd, $J=14.95, 2.14$ Hz), 4.00 - 4.08 (2 H, m), 3.82 (1 H, dd, $J=10.68, 3.36$ Hz).

[1300] 중간체 AB(4)

[1301] 8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디히드로-1H-페라노[4,3-d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온



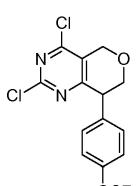
[1302]

[1303] 중간체 X(4)의 절차를 이용하여 8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디히드로-1H-페라노[4,3-d]페리미딘-2,4(3H,5H)-디온을 수득하였다.

[1304] LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 329.0.

[1305] 제조예 AB

[1306] 2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘



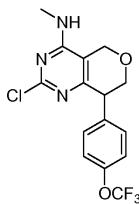
[1307]

[1308] 제조예 X의 절차를 이용하여 2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디히드로-5H-페라노[4,3-d]페리미딘을 수득하였다.

[1309] LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 365.0.

[1310] 제조예 ABa

[1311] 2-클로로-N-메틸-8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디하드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민



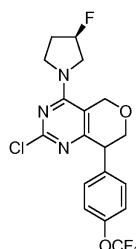
[1312]

[1313] MeOH (2210 μ L) 중 2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디하드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (제조예 AB) (80.7 mg, 0.221 mmol)의 용액에 메틸아민 (1000 μ L, 2.0 mmol) (THF 중 2M)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반되도록 하였다. 용매를 제거하고, EtOAc/Hex 구배로 용리시키면서 실리카 젤에 적용하여 2-클로로-N-메틸-8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디하드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘-4-아민 (69.8 mg, 0.194 mmol, 88% 수율)을 수득하였다.

[1314] LC-MS ($M+H$)⁺ = 360.0.

[1315] 제조예 ABb

[1316] 2-클로로-4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디하드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘



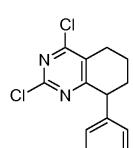
[1317]

[1318] MeOH (1545 μ L) 중 2,4-디클로로-8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디하드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (제조예 AB) (56.4 mg, 0.154 mmol)의 용액에 DIPEA (67.4 μ L, 0.386 mmol)에 이어서 고체 (R)-3-플루오로피롤리딘, HCl (21.34 mg, 0.170 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반되도록 하였다. 용매를 제거하고, 실리카 젤에 적용하였다. EtOAc/Hex 구배로 용리시켜 부분입체이성질체 혼합물 2-클로로-4-((R)-3-플루오로피롤리딘-1-일)-8-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-7,8-디하드로-5H-피라노[4,3-d]피리미딘 (57.6 mg, 0.138 mmol, 89% 수율)을 수득하였다.

[1319] LC-MS ($M+H$)⁺ = 418.1.

[1320] 제조예 AC

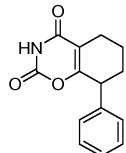
[1321] 2,4-디클로로-8-페닐-5,6,7,8-테트라하드로퀴나졸린



[1322]

[1323] 중간체 AC(1)

[1324] 8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온



[1325]

[1326] 2-페닐시클로헥사는 (1.500 g, 8.61 mmol) 및 카본이소시아네이티드산 클로라이드 (0.966 mL, 12 mmol)의 용액을 58°C에서 고압 용기 (75 mL)에서 1시간 동안 교반하였다. 온도를 130°C로 상승시키고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물이 고체화되었다. 고체 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 중탄산나트륨의 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 전공 하에 제거하고, 유성 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온 (415.0 mg, 1.689 mmol, 19.62% 수율)을 백색 고체로서 및 4a-페닐-4a,5,6,7-테트라하이드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온 (746.4 mg, 3.04 mmol, 35.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1327] 8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온.

LC-MS (M+H)⁺ =

244.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.61 (1H, br s), 7.22 - 7.38 (3H, m), 7.09 - 7.19 (2H, m), 3.81 (1H, t, *J*=4.9 Hz), 2.39 - 2.63 (2H, m), 2.15 (1H, dddd, *J*=13.2, 9.8, 6.3, 3.1 Hz), 1.84 - 1.96 (1H, m), 1.52 - 1.84 (2H, m).

[1328]

[1329] 4a-페닐-4a,5,6,7-테트라하이드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온.

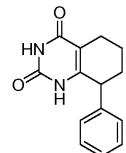
LC-MS (M+H)⁺

= 244.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.66 (1H, br s), 7.40 - 7.46 (2H, m), 7.29 - 7.39 (3H, m), 5.99 - 6.06 (1H, m), 2.37 (1H, ddd, *J*=14.0, 3.4, 3.1 Hz), 2.10 - 2.29 (3H, m), 1.54 - 1.64 (1H, m), 1.21 - 1.36 (1H, m).

[1330]

[1331] 중간체 AC(2)

[1332] 8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온



[1333]

[1334] 진한 수산화암모늄 (35 mL, 899 mmol) 중 8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온 (415.0 mg, 1.706 mmol)의 용액을 100°C에서 고압 용기 (75 mL)에서 6시간 동안 교반하였다. 백색 침전물의 형성이 가열 동안 관찰되었다. 여과물의 LC/MS 분석에서 목적 질량 (M+H) = 243.20을 갖는 생성물의 존재가 나타났다. 용매를 전공 하에 제거하여 8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온 (435 mg, 1.706 mmol, 100% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

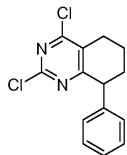
LC-MS (M+H)⁺ = 243.2. ¹H

NMR (500 MHz, DMSO - *d*₆) δ ppm 10.2 (2H, br. s.), 7.34 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 7.26 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 7.14 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 3.80 (1H, br. s.), 2.32 - 2.43 (1H, m), 2.15 (1H, ddd, *J*=16.9, 10.5, 6.1 Hz), 1.93 - 2.04 (1H, m), 1.67 - 1.75 (1H, m), 1.56 (1H, ddd, *J*=7.8, 5.2, 2.6 Hz), 1.36 (1H, dt, *J*=13.1, 2.7 Hz).

[1335]

[1336] 제조예 AC

[1337] 2,4-디클로로-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린



[1338]

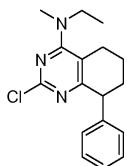
8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온 (233.1 mg, 0.962 mmol), 옥시염화인 (2798 μ L, 30.0 mmol) 및 N,N-디메틸아닐린 (933 μ L, 7.36 mmol)의 혼합물을 마개를 막은 바이알 내 110°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음이 들어있는 비커에 붓고, 반응 용기의 내부를 디클로로메탄으로 세척하였다. 얼음이 완전히 녹자마자, 비커의 내용물을 분리 깔때기에 넣었다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2,4-디클로로-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린 (320.3 mg, 83%)을 황색 오일로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 279.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.28 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 7.19 - 7.24 (1H, m), 6.95 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.23 (1H, t, *J*=5.6 Hz), 2.82 - 2.92 (1H, m), 2.72 - 2.82 (1H, m), 2.10 - 2.22 (1H, m), 1.97 - 2.06 (1H, m), 1.76 - 1.93 (2H, m).

[1340]

제조예 ACa

[1342] 2-클로로-N-에틸-N-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-아민



[1343]

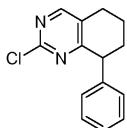
메탄올 (1 mL) 중 2,4-디클로로-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린 (53.9 mg, 0.193 mmol)의 용액에 N-메틸 에탄아민 (0.033 mL, 0.386 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-N-에틸-N-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린-4-아민 (42.9 mg, 0.141 mmol, 72.9% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 302.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.25 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 7.13 - 7.20 (1H, m), 7.01 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.06 - 4.14 (1H, m), 3.42 - 3.53 (2H, m), 3.05 (3H, s), 2.56 - 2.74 (2H, m), 2.17 - 2.27 (1H, m), 1.76 - 1.89 (2H, m), 1.52 - 1.64 (1H, m), 1.24 (3H, t, *J*=7.2 Hz).

[1345]

제조예 ACb

[1347] 2-클로로-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린



[1348]

아세톤 (0.75 mL) 및 물 (0.75 mL) 중 2,4-디클로로-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린 (51.9 mg, 0.186 mmol), 염화암모늄 (13.0 mg, 0.243 mmol) 및 아연 (130 mg, 1.988 mmol)의 혼합물을 교반하면서 90°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 규조토의 짧은 플러그 (셀라이트[®])를 통해 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거

하고, 잔류물을 실리카 젤 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-8-페닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린 (24.1 mg, 0.097 mmol, 52.4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC-

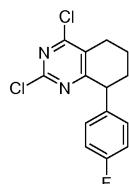
MS ($M+H$)⁺ = 245.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.39 (1H, s), 7.27 (2H, t, *J*=7.6 Hz), 7.16 - 7.23 (1H, m), 6.95 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.21 (1H, t, *J*=6.0 Hz), 2.72 - 2.91 (2H, m), 2.14 - 2.26 (1H, m), 1.95 - 2.06 (1H, m), 1.81 - 1.93 (1H, m), 1.71 - 1.81 (1H, m).

[1350]

제조예 AD

[1352]

2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린

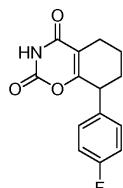


[1353]

중간체 AD(1)

[1355]

8-페닐-5,6,7,8-테트라히드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온



[1356]

2-(4-플루오로페닐)시클로헥사논 및 카본이소시아네이티드산 클로라이드 (0.966 mL, 12 mmol)를 중간체 AC(1)에 서와 같이 반응시켜 8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온 (415.0 mg, 1.689 mmol, 19.62% 수율)을 백색 고체로서 및 4a-(4-플루오로페닐)-4a,5,6,7-테트라히드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온 (746.4 mg, 3.04 mmol, 35.3% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1358]

8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온.

LC-MS

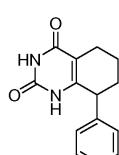
($M+H$)⁺ = 262.1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.61 (1H, br s), 7.10 (2H, dd, *J*=5.0,8.5 Hz), 6.98 (2H, app t, *J*= 8.5 Hz), 3.77 (1H, t, *J*= 4.9 Hz), 2.38 - 2.53 (2H, m), 2.16-2.07 (1H, m), 1.87 - 1.62 (3H, m).

[1359]

중간체 AD(2)

[1361]

8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온



[1362]

8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로-2H-벤조[e][1,3]옥사진-2,4(3H)-디온의 용액을 중간체 AC(2)의 방식으로 반응시켜 8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온을 수득하였다.

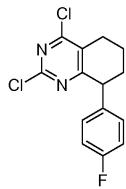
[1364]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 261.2.

[1365]

제조예 AD

[1366] 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린

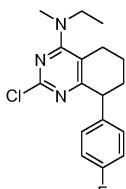


[1367]

[1368] 8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-2,4(1H,3H)-디온의 혼합물을 제조예 AC의 방식으로 반응시켜 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린을 수득하였고, 이는 이 단계에서 특징규명되지 않았다.

[1369] 제조예 ADa

[1370] 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-아민



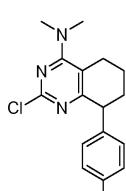
[1371]

[1372] MeOH (2 mL) 중 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린 (115 mg, 0.387 mmol) 및 과량의 N-메틸에탄아민 (0.332 mL, 3.87 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-N-메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-아민 (124 mg, 0.388 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

[1373] LC-MS (M+H)⁺ = 320.2.

[1374] 제조예 ADb

[1375] 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-아민



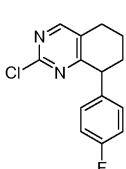
[1376]

[1377] MeOH (1 mL) 중 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린 (115 mg, 0.387 mmol) 및 과량의 디메틸아민 (1.935 mL, 3.87 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-4-아민 (118 mg, 0.386 mmol, 100% 수율)을 수득하였다.

[1378] LC-MS (M+H)⁺ = 306.2.

[1379] 제조예 ADc

[1380] 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린



[1381]

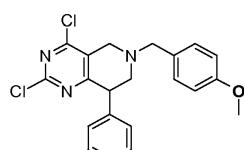
[1382] 아세톤 (1 mL) 및 물 (1.000 mL) 중 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린 (115 mg,

0.387 mmol), 염화암모늄 (26.9 mg, 0.503 mmol) 및 아연 (266 mg, 4.06 mmol)의 혼합물을 교반하면서 90°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린 (20 mg, 0.076 mmol, 19.67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1383] LC-MS ($M+H$)⁺ = 263.2.

[1384] 제조예 AE

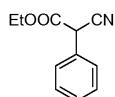
[1385] 2,4-디클로로-6-(4-메톡시벤질)-8-페닐-5,6,7,8-테트라히드로피리도[4,3-d]피리미딘



[1386]

[1387] 중간체 AE(1)

[1388] 에틸 2-시아노-2-페닐아세테이트



[1389]

[1390] THF 중 수소화나트륨 (24.5 g, 1.02 mol)의 용액에 벤질 시아나이드 (50.0 g, 0.426 mol)를 -10°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반하였다. 디에틸 카르보네이트 (60.5 g, 0.512 mol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 40°C로 가열하였다. (주의: 반응이 갑자기 시작될 것이며 발열성임). 반응이 시작되면 가열 패스를 즉시 제거하고, 반응 혼합물을 얼음/아세톤 하에 냉각시켰다. 용액을 실온이 되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, 수성 포화 염화암모늄으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (250 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (200 mL), 염수 용액 (200 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 에틸 2-시아노-2-페닐아세테이트를 조화합물 (71.0 g)로서 수득하였다. 조화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 190.1. ¹H NMR

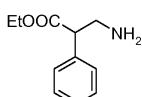
(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.45 (5H, m), 5.65 (1H, s), 4.18 (2H, m), 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[1391]

[1392] 중간체 AE(2)

[1393]

에틸 3-아미노-2-페닐프로파노에이트



[1394]

[1395] 메탄올 중 중간체 AE(1) (25.0 g, 0.132 mol)의 용액에 실온에서 탄소 상 팔라듐 (10%, w/w)에 이어서 트리플루오로아세트산 (2.0 부피, 50 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 kg의 수소암 하에 3시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 수성 포화 비카르보네이트 용액으로 중화시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트 (200 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (200 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 60-120 메쉬)에 의해 디클로로메탄 중 10% 메탄올을 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 3-아미노-2-페닐프로파노에이트 (17.0 g, 67%)를 유성 액체로서 수득하였다.

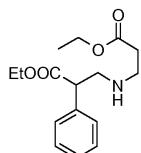
LC-MS ($M+H$)⁺ = 194.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.42-7.2 (7H, m), 4.11 (2H, m), 4.09 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.09 (1H, m), 1.15 (3H, t, *J* = 5.6 Hz).

[1396]

중간체 AE(3)

[1398]

에틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필아미노)-2-페닐프로파노에이트



[1399]

[1400]

에탄올 중 중간체 AE(2) (10.0 g, 51.7 mmol)의 용액에 실온에서 에틸 아크릴레이트 (4.1 g, 40.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필아미노)-2-페닐프로파노에이트 (12.1 g, 80%)를 황색빛 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS

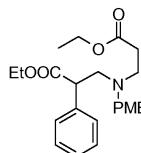
($M+H$)⁺ = 294.1. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.29 (5H, m), 4.11 (4H, m), 3.76 (1H, m), 3.26 (1H, m), 2.90 (3H, m), 2.44 (2H, m), 1.20 (6H, m).

[1401]

중간체 AE(4)

[1403]

에틸 3-((3-에톡시-3-옥소프로필)(4-메톡시벤질)아미노)-2-페닐프로파노에이트



[1404]

[1405]

아세톤 중 중간체 AE(3) (15.0 g, 51.1 mmol)의 용액에 실온에서 K₂CO₃ (8.4 g, 61.4 mmol)에 이어서 p-메톡시 벤질 브로마이드 (15.4 g, 76.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물로 회석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 3-((3-에톡시-3-옥소프로필)(4-메톡시벤질)아미노)-2-페닐프로파노에이트 (12.1 g, 60%)를 유성 액체로서 수득하였다.

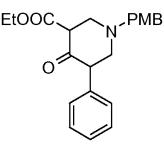
LC-MS ($M+H$)⁺ = 414.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.27 (5H, m), 7.13, (2H, m), 6.82 (2H, m), 4.11 (4H, m), 4.08 (3H, s), 4.06 (1H, m), 3.81 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 3.79 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 3.25 (1H, m), 2.73 (3H, m), 2.43 (2H, m), 1.24 (6H, m).

[1406]

중간체 AE(5)

[1408]

에틸 1-(4-메톡시벤질)-4-옥소-5-페닐피페리딘-3-카르복실레이트



[1409]

[1410]

THF 중 중간체 AE(4) (12.0 g, 29.0 mmol)의 냉각된 용액에 t-BuOK (6.5 g, 58.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 매스를 물로 켄칭한 다음, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔

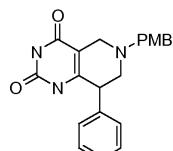
류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 25% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 1-(4-메톡시벤질)-4-옥소-5-페닐피페리딘-3-카르복실레이트 (7.1 g, 67%)를 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 368.2. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.26 (4H, m), 7.15 (2H, m), 6.88 (2H, m), 4.15 (2H, m), 4.09 (3H, s), 3.82 (2H, m), 3.66 (2H, m), 2.80 (3H, m), 2.40 (1H, m), 1.24 (3H, m).

[1411]

[1412] 중간체 AE(6)

[1413] 6-(4-메톡시벤질)-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온



[1414]

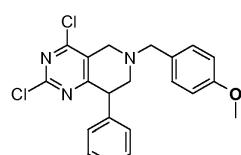
에탄올 중 중간체 AE(5) (7.0 g, 19.0 mmol)의 냉각된 용액에 t -BuOK (5.3 g, 47.6 mmol)에 이어서 우레아 (2.8 g, 47.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 에틸 아세테이트 중 10% 석유 에테르를 이동상으로서 사용하여 정제하여 6-(4-메톡시벤질)-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (4.0 g, 57%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 364.2. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 11.05 (1H, s), 10.60 (1H, s), 7.30 (5H, m), 6.99 (2H, m), 6.77 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.44 (1H, m), 3.34 (1H, m), 2.90 (1H, m), 2.51 (2H, m).

[1416]

[1417] 제조예 AE

[1418] 2,4-디클로로-6-(4-메톡시벤질)-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘



[1419]

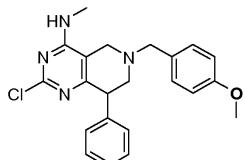
POCl_3 (20 부피) 중 중간체 AE(6) (2.0 g, 5.5 mmol) 및 촉매량의 DMF의 용액을 환류 하에 10시간 동안 가열하였다. 잉여의 POCl_3 을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 분쇄된 얼음에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (75 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO_3 (50 mL x 2), 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 2,4-디클로로-6-(4-메톡시벤질)-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미딘 (1.5 g, 69%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 400.0. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.30 (3H, m), 7.26 (4H, m), 6.81 (2H, m), 4.20 (1H, m), 3.79 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.68 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.02 (1H, m), 2.98 (1H, m).

[1421]

[1422] 제조예 AEa

[1423] 2-클로로-6-(4-메톡시벤질)-N-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라히드로페리도[4,3-d]페리미딘-4-아민



[1424]

[1425] 아세토니트릴 중 제조예 AE (1.1 g, 2.7 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (1.0 g, 8.3 mmol)을 첨가하고, 이어서 메틸아민 히드로클로라이드 (0.28 g, 4.1 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-6-(4-메톡시벤질)-N-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,3-d]페리미딘-4-아민 (0.8 g, 74%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

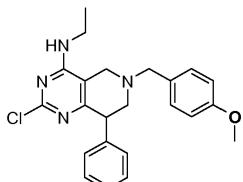
LC-

MS (M+H)⁺ = 395.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.29 (4H, m), 7.16 (4H, m), 6.80 (2H, m), 3.93 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.67 (3H, d, J = 4.0 Hz), 2.51 (1H, m).

[1426]

[1427]

[1428] 2-클로로-N-에틸-6-(4-메톡시벤질)-8-페닐-5,6,7,8-테트라히드로페리도[4,3-d]페리미딘-4-아민



[1429]

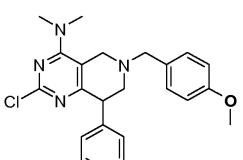
[1430] 아세토니트릴 중 제조에 AE (1.6 g, 4.0 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (1.5 g, 12.0 mmol)을 첨가하고, 이어서 에틸아민 헤드로클로라이드 (0.52 g, 6.0 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-6-(4-메톡시벤질)-8-페닐-5,6,7,8-테트라히드로페리도[4,3-d]페리미딘-4-아민 (0.9 g, 56%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (M-H)⁺ = 407.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm 7.31-7.12 (7H, m), 6.83-6.79 (2H, m), 4.47 (1H, bs), 4.06 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.58 (2H, m),

[1431]

[1432]

[1433] 2-클로로-N-(N-디메틸-6-(4-메토시벤조)-8-페닐-5,6,7,8-테트라히드로파라핀-4-일)미

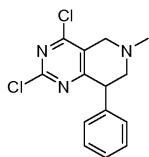


[1434]

[1435] 제조예 AEB의 절차를 이용하여, 디메틸아민을 사용하여 2-클로로-N,N-디메틸-6-(4-메톡시벤질)-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,3-d]페리미디-4-아미을 수득하였다.

[1436]

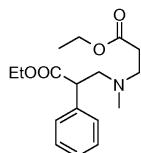
[1437] 2,4-디클로로-6-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로파리미딘[4,3-d]파리미딘



[1438]

[1439] 중간체 AF(1)

[1440] 에틸 3-((3-에톡시-3-옥소프로필)(메틸)아미노)-2-(4-플루오로페닐)프로파노에이트



[1441]

[1442] 아세톤 중 중간체 AE(3) (4.0 g, 13.65 mmol)의 용액에 0°C에서 K_2CO_3 (3.7 g, 27.3 mmol)에 이어서 메틸 아이오다이드 (2.3 g, 16.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (25 x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 40% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 3-((3-에톡시-3-옥소프로필)(메틸)아미노)-2-페닐프로파노에이트 (0.9 g, 22%)를 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 308.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*): δ ppm

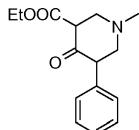
7.33-7.26 (5H, m), 4.07-4.01 (4H, m), 3.83 (1H, m), 3.07 (1H, m), 2.69-2.52 (2H, m),

2.47-2.41 (3H, m), 2.21 (3H, s), 1.19-0.10 (6H, m).

[1443]

[1444] 중간체 AF(2)

[1445] 에틸 1-메틸-4-옥소-5-페닐파페리딘-3-카르복실레이트



[1446]

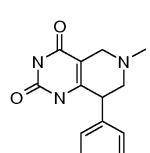
[1447] THF 중 중간체 AF(1) (0.9 g, 2.93 mmol)의 냉각된 용액에 t -BuOK (0.65 g, 5.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 매스를 물로 켄칭한 다음, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (25 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 1-메틸-4-옥소-5-페닐파페리딘-3-카르복실레이트 (7.1 g, 67%)를 유성 액체로서 수득하였다.

[1448]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 262.2.

[1449] 중간체 AF(3)

[1450] 6-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로파리미딘-2,4(1H,3H)-디온



[1451]

[1452] 에탄올 중 중간체 AF(2) (4.5 g, 17.2 mmol)의 냉각된 용액에 t-BuOK (4.8 g, 43.1 mmol)에 이어서 우레아 (2.58 g, 43.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 디클로로메탄 중 10% 메탄올을 이동상으로서 사용하여 정제하여 6-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (2.5 g, 56%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 258.2 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ

ppm 11.04 (1H, s), 10.56 (1H, s), 7.33-7.23 (5H, m), 3.73 (1H, m), 4.75 (1H, m), 2.83

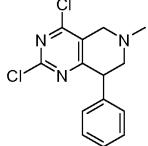
(1H, m), 2.78 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.22 (3H, s).

[1453]

제조예 AF

[1455]

2,4-디클로로-6-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘



[1456]

[1457] POCl_3 (20 부피) 중 중간체 AF(3) (4.0 g, 15.56 mmol) 및 촉매량의 DMF의 용액을 환류 하에 10시간 동안 가열하였다. 잉여의 POCl_3 을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 분쇄된 얼음에 끊고, 15분 동안 교반하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (75 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO_3 (50 mL x 2), 염수 용액 (75 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 2,4-디클로로-6-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘 (1.2 g, 27%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1458]

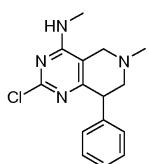
LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 294.0.

[1459]

제조예 AFa

[1460]

2-클로로-N,6-디메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민



[1461]

[1462] 아세토니트릴 중 제조예 AF (1.0 g, 3.4 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (1.3 g, 10.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 메틸아민 히드로클로라이드 (0.34 g, 5.1 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 디클로로메탄 중 10% 메탄올을 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N,6-디메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민 (0.9 g, 91%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

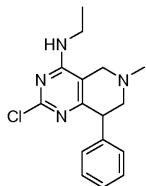
[1463]

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 289.2.

[1464]

제조예 AFb

[1465] 2-클로로-N-에틸-6-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민



[1466]

[1467] 아세토니트릴 중 제조예 AF (0.4 g, 1.36 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.52 g, 4.0 mmol)을 첨가하고, 이어서 에틸아민 히드로클로라이드 (0.16 g, 2.0 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-6-메틸-8-페닐-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민 (0.4 g, 97%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

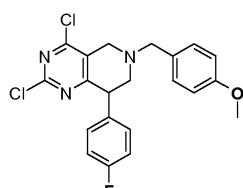
[1468]

LC-MS (M-H)⁺ = 303.2.

[1469] 제조예 AG

[1470]

2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘

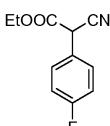


[1471]

[1472] 중간체 AG(1)

[1473]

에틸 2-시아노-2-(4-플루오로페닐)아세테이트



[1474]

[1475] THF 중 수소화나트륨 (4.2 g, 177.7 mmol)의 용액에 4-플루오로 페닐 아세토니트릴 (10 g, 74.0 mmol)을 -10°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반하였다. 디에틸 카르보네이트 (10.5 g, 88.0 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고, 40°C로 가열하였다. (주의: 반응이 갑자기 시작될 것이며 발열성임). 반응이 시작되면 가열 패스를 즉시 제거하고, 반응 혼합물 열음/아세톤 하에 냉각시켰다. 용액을 실온이 되도록 하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, 수성 포화 염화암모늄으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 에틸 2-시아노-2-(4-플루오로페닐)아세테이트를 조화합물 (10 g)로서 수득하였다. 조화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

LC-MS (M-H)⁺ =

206.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.44 (2H, m), 7.11 (2H, m), 4.69 (1H, s),

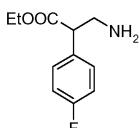
4.27-4.22 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 1.26 (3H, m)

[1476]

[1477] 중간체 AG(2)

[1478]

에틸 3-아미노-2-(4-플루오로페닐)프로파노에이트



[1479]

[1480] 아세트산 중 중간체 AG(1) (10.0 g, 40.0 mmol)의 용액에 실온에서 탄소 상 팔라듐 (10%, w/w)에 이어서 H_2SO_4 (0.5 부피, 5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 kg의 수소압 하에 18시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 수성 포화 비카르보네이트 용액으로 중화시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트 (100 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (100 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 디클로로메탄 중 10% 메탄올을 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 3-아미노-2-(4-플루오로페닐)프로파노에이트 (6.0 g, 59%)를 유성 액체로서 수득하였다.

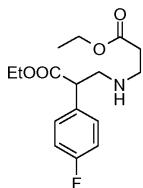
LC-MS ($M+H$)⁺ =

212.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.26-7.22 (2H, m), 7.04-6.98 (2H, m), 4.15 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.99 (1H, m), 1.20 (3H, m).

[1481]

[1482] 중간체 AG(3)

[1483] 에틸 3-(3-에톡시)-3-옥소프로필아미노)-2-(4-플루오로페닐)프로파노에이트



[1484]

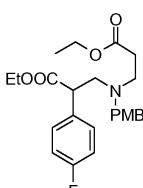
[1485] 에탄올 중 중간체 AG(2) (3.0 g, 14.0 mmol)의 용액에 실온에서 에틸 아크릴레이트 (1.7 g, 17.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 3-(3-에톡시-3-옥소프로필아미노)-2-(4-플루오로페닐)프로파노에이트 (2.5 g, 60%)를 황색빛 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 313.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.27-7.21 (2H, m), 7.03-6.97 (2H, m), 4.13 (4H, m), 3.77 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.89 (3H, m), 2.48 (2H, m), 1.22 (6H, m).

[1486]

[1487] 중간체 AG(4)

[1488] 에틸 3-((3-에톡시-3-옥소프로필)(4-메톡시벤질)아미노)-2-(4-플루오로페닐)프로파노에이트



[1489]

[1490] 아세톤 중 중간체 AG(3) (2.0 g, 6.42 mmol)의 용액에 실온에서 K_2CO_3 (1.39 g, 9.6 mmol)에 이어서 p-메톡시벤질 브로마이드 (1.68 g, 8.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물로 회석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (25 x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 3-((3-에톡시-3-옥소프로필)(4-메톡시벤질)아미노)-2-(4-플루오로페닐)프로파노에이트 (1.6 g, 60%)를 유성 액체로서 수득하였다.

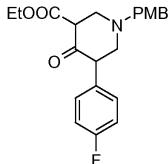
LC-MS $(M+H)^+ = 432.2$. 1H NMR

(400 MHz, CDCl_3): δ ppm 7.22 (2H, m), 7.09, (2H, m), 6.95 (2H, m), 6.78 (2H, m) 4.14 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.77 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.16 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.43 (2H, m), 1.24 (6H, m).

[1491]

중간체 AG(5)

에틸 5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤질)-4-옥소페리딘-3-카르복실레이트



[1494]

THF 중 중간체 AG(4) (1.6 g, 3.71 mmol)의 냉각된 용액에 t-BuOK (0.62 g, 5.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 매스를 물로 켄칭한 다음, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (25 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (30 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조화합물을 수득하였다. 조화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 25% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤질)-4-옥소페리딘-3-카르복실레이트 (1.0 g, 70%)를 유성 액체로서 수득하였다.

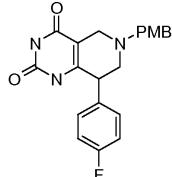
LC-MS

$(M+H)^+$ = 386.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12.0 (1H, s) 7.26 (4H, m), 7.15 (2H, m), 6.88 (2H, m), 4.15 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.77 (2H, m), 3.57 (2H, m), 2.80 (1H, m), 2.40 (1H, m), 1.24 (3H, m).

[1496]

중간체 AG(6)

8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,3-d]페리미딘-2,4(1H,3H)-디온



[1499]

에탄올 중 중간체 AG(5) (1.0 g, 2.59 mmol)의 냉각된 용액에 *t*-BuOK (0.436 g 3.89 mmol)에 이어서 우레아 (0.233 g, 3.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (25 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (30 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 에틸 아세테이트 중 10% 석유에테르를 이동상으로서 사용하여 정제하여 8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라히드로페리도[4,3-d]페리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (0.6 g, 63%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

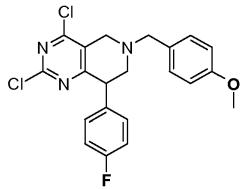
LC-MS (M+H)⁺ = 382.2. ¹H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11.06 (1H, s), 10.60 (1H, s), 7.35 (2H, m), 7.29 (2H, m), 7.05 (2H, m), 6.77 (2H, m), 4.05 (1H m), 3.75 (3H, s), 3.53 (1H, m), 3.44 (2H, m), 2.88 (1H, m), 2.65 (2H, m).

[1501]

제조예 AG

[1503] 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘



[1504]

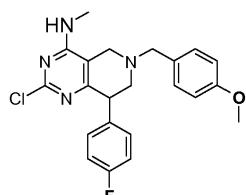
[1505] POCl_3 (20 부피) 중 중간체 AG(6) (0.6 g, 1.57 mmol) 및 촉매량의 DMF의 용액을 환류 하에 10시간 동안 가열하였다. 잉여의 POCl_3 을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 분쇄된 얼음에 끊고, 15분 동안 교반하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO_3 (10 mL x 2), 염수 용액 (10 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘 (0.35 g,)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1506]

LC-MS ($\text{M}+\text{H})^+ = 418.3$.

[1507] 제조예 AGa

[1508] 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민



[1509]

[1510] 메탄올 중 제조예 AG (1.0 g, 2.39 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.62 g, 4.79 mmol)에 이어서 메틸아민 히드로클로라이드 (0.192 g, 2.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 35% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민 (0.408 g, 41%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

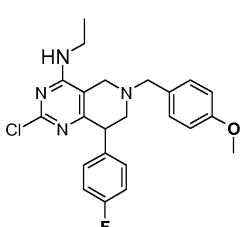
LC-MS ($\text{M}+\text{H})^+ = 413.0$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7.32 (1H, m),

7.24-7.20 (2H, m), 7.14-7.06 (4H, m), 6.82 (2H, m), 3.96 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.67 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.82 (3H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.80 (1H, m), 2.51 (1H, m).

[1511]

제조예 AGb

[1513] 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민



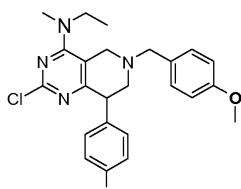
[1514]

[1515] 메탄올 중 제조예 AG (1.0 g, 2.39 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.61 g, 4.79 mmol)에 이어서 에틸아민 히드로클로라이드 (0.23 g, 2.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 30-35% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민 (0.54 g, 54%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1516] LC-MS ($M+H$)⁺ = 427.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.32 (1H, m), 7.30-7.19 (2H, m), 7.13-7.05 (4H, m), 6.80 (2H, m), 3.93 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.68-3.48 (5H, m), 3.22 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.68 (1H, m), 1.15 (3H, m).

[1517] 제조예 AGc

[1518] 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로파리미딘-4-아민



[1519]

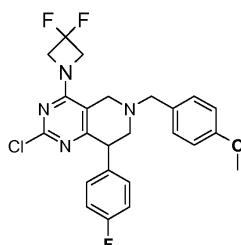
[1520] 메탄올 중 제조예 AG (1.2 g, 2.87 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.74 g, 5.75 mmol)에 이어서 에틸메틸아민 (0.20 g, 3.44 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유-에테르 중 30-35% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로파리미딘-4-아민 (0.50 g, 41%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 441.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.23-7.16 (4H, m), 7.11-7.07 (2H, m), 6.84 (2H, m), 4.10 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.65-3.56 (3H, m), 3.51-3.40 (3H, m), 3.04 (1H, m), 2.99 (3H, s), 2.58 (1H, m), 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz).

[1521]

[1522] 제조예 AGd

[1523] 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리미딘-4,3-d]파리미딘



[1524]

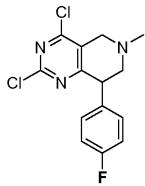
[1525] 메탄올 중 제조예 AG (0.75 g, 1.79 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.58 g, 4.49 mmol)에 이어서 3,3-디플루오로아제티딘 (0.25 g, 1.97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유-에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-4-(3,3-디플루오로아제티딘-1-일)-8-(4-플루오로페닐)-6-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리미딘 (0.4 g, 48%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 475.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.25-7.10 (4H, m), 6.97-6.82 (2H, m), 6.80 (2H, m), 4.52 (4H, m), 4.07 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.59 (3H, m), 3.36 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.80 (1H, m).

[1526]

[1527] 제조예 AH

[1528] 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,3-d]페리미딘

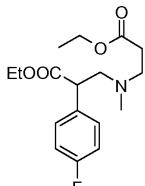


[1529]

[1530] 중간체 AH(1)

[1531]

에틸 3-((3-에톡시-3-옥소프로필)(4-메톡시벤질)아미노)-2-(4-플루오로페닐)프로파노에이트



[1532]

[1533] 아세톤 중 중간체 AG(3) (12.0 g, 38.5 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (6.38 g, 46.3 mmol)에 이어서 메틸 아이오다이드 (6.5 g, 46.3 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (75 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 3-((3-에톡시-3-옥소프로필)(메틸)아미노)-2-페닐프로파노에이트 (6.0 g, 50%)를 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 326.2. ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 7.01 (2H, m),6.98, (2H, m), 4.16-4.07 (4H, m), 3.77 (1H, m), 3.13 (1H, t, J = 2.4 Hz), 2.75-2.51 (5H,

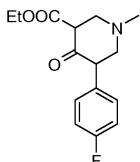
m), 2.17 (3H, s), 1.26-1.19 (6H, m).

[1534]

중간체 AH(2)

[1536]

에틸 5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-옥소페리딘-3-카르복실레이트



[1537]

[1538] THF 중 중간체 AH(1) (6.0 g, 18.4 mmol)의 냉각된 용액에 t -BuOK (4.1 g, 36.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭한 다음, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (25 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (30 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 5-(4-플루오로페닐)-1-메틸-4-옥소페리딘-3-카르복실레이트 (3.0 g, 51%)를 유성 액체로서 수득하였다.

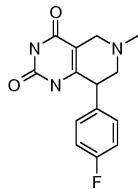
LC-MS ($M+H$)⁺ = 278.2. ¹H

NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.98 (1H, m), 4.01 (2H, m), 3.88 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.19-1.08 (3H, m).

[1539]

중간체 AH(3)

[1541] 8-(4-플루오로페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,3-d]페리미딘-2,4(1H,3H)-디온



[1542]

[1543] 에탄올 중 중간체 AH(2) (3.0 g, 10.75 mmol)의 냉각된 용액에 t-BuOK (3.0 g 26.8 mmol)에 이어서 우레아 (1.6 g, 26.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 36시간 동안 가열하였다. 반응 매스를 물로 켄칭하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (25 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (30 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 100% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 8-(4-플루오로페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,3-d]페리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (1.5 g, 51%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

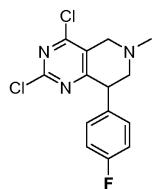
LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 276.0. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11.08

(1H, s), 10.59 (1H, s), 7.31 (2H, m), 7.13 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.80-2.59 (2H, m), 2.23 (3H, s).

[1544]

[1545] 제조예 AH

[1546] 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,3-d]페리미딘



[1547]

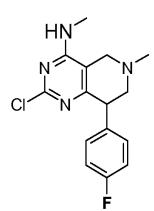
[1548] POCl_3 (20 부피) 중 중간체 AH(3) (1.5 g, 5.45 mmol) 및 촉매량의 DMF의 용액을 환류 하에 10시간 동안 가열하였다. 잉여의 POCl_3 을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 분쇄된 얼음에 끊고, 15분 동안 교반하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO_3 (10 mL x 2), 염수 용액 (10 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,3-d]페리미딘 (0.7 g, 56%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1549]

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 312.2.

[1550] 제조예 AHa

[1551] 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-N,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,3-d]페리미딘-4-아민



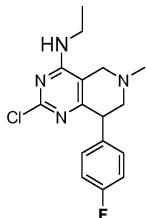
[1552]

[1553] 메탄올 중 제조예 AH (0.4 g, 1.28 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.33 g, 2.57 mmol)에 이어서 메틸아민 히드로클로라이드 (0.16 g, 2.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-N,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[4,3-d]페리미딘-4-아민 (0.20 g, 51.2%)을 희백색 고체로서 수득하였다.

[1554] LC-MS $(M+H)^+ = 307.2$.

[1555] 제조예 AHb

[1556] 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민



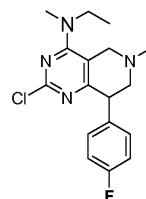
[1557]

[1558] 메탄올 중 제조예 AH (0.7 g, 2.25 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.58 g, 4.50 mmol)에 이어서 에틸아민 히드로클로라이드 (0.4 g, 4.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 30-35% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-6-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민 (0.21 g, 29%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1559] LC-MS $(M+H)^+ = 321.2$.

[1560] 제조예 AHc

[1561] 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-N,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민



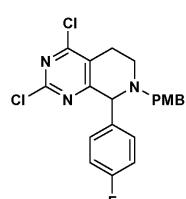
[1562]

[1563] 메탄올 중 제조예 AH (0.35 g, 1.1 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.29 g, 2.2 mmol)에 이어서 에틸메틸아민 (0.67 g, 1.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 35% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-N,6-디메틸-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[4,3-d]파리미딘-4-아민 (0.22 g, 58%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1564] LC-MS $(M+H)^+ = 333.9$.

[1565] 제조예 AI

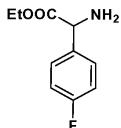
[1566] 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[3,4-d]파리미딘



[1567]

[1568] 중간체 AI(1)

[1569] 에틸 2-아미노-2-(4-플루오로페닐)아세테이트



[1570]

[1571] 에탄올 중 2-아미노-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (1.0 g, 6.17 mmol)의 냉각된 용액에 진한 H_2SO_4 (1 mL)를 1 분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 5시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하였다. 유기 용액을 수성 포화 $NaHCO_3$ (15 mL x 2), 물 (20 mL), 염수 용액 (10 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 에틸 2-아미노-2-(4-플루오로페닐)아세테이트 (0.75 g, 65%)를 조 화합물 (유성 액체)로서 수득하였다. 조 화합물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다.

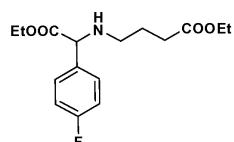
LC-MS ($M+H_2O$)⁺ =

198.0. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.44-7.40 (2H, m), 7.18-7.13 (2H, m), 4.51 (1H, s), 4.12-4.01 (2H, m), 2.26 (2H, s), 1.12 (3H, t, J = 8.0 Hz).

[1572]

[1573] 중간체 AI(2)

[1574] 에틸 4-(2-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸아미노)부타노에이트



[1575]

[1576] DMF 중 중간체 AI(1) (4.2 g, 21.3 mmol)의 용액에 탄산세슘 (8.3 g, 2.25 mmol)에 이어서 에틸 4-브로모부티레이트 (4.98 g, 2.55 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 25% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 4-(2-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸아미노)부타노에이트 (2.0 g, 30%)를 황색빛 유성 액체로서 수득하였다.

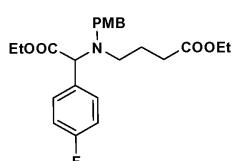
LC-MS ($M+H$)⁺ = 312.2. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ

ppm 7.33 (2H, m), 7.06 (2H, m), 4.31 (1H, m), 4.18 (4H, m), 2.63 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.35 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.24 (6H, m).

[1577]

[1578] 중간체 AI(3)

[1579] 에틸 4-((2-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)(4-메톡시벤질)아미노)부타노에이트



[1580]

[1581] 아세톤 중 중간체 AI(2) (15.0 g, 48.23 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (7.9 g, 57.8 mmol)에 이어서 4-메톡시벤질 브로마이드 (14.5 g, 72.3 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (75 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 젤, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 4-((2-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)(4-메톡시벤질)아미노)부타노에이트 (12.0 g, 60%)를 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ 432.2.

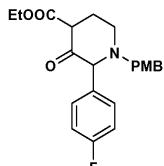
[1582] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.30 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.01 (2H, m), 6.99 (2H, m), 4.52 (1H, s), 4.22 (2H, m), 4.04 (2H, m), 3.79 (5H, m), 3.61 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.28 (3H, m, *J* = 7.2 Hz), 1.20 (3H, m, *J* = 7.2 Hz).

[1583]

중간체 AI(4)

[1584]

에틸 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤질)-3-옥소페리딘-4-카르복실레이트



[1585]

[1586]

THF 중 중간체 AI(3) (12.0 g, 27.7 mmol)의 냉각된 용액에 t-BuOK (6.2 g, 55.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭한 다음, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 에틸 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-메톡시벤질)-3-옥소페리딘-4-카르복실레이트 (7.0 g, 67%)를 유성 액체로서 수득하였다.

LC-MS

(M+H)⁺ = 386.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.02 (1H, s), 7.43 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.04 (2H, m), 6.84 (2H, m), 4.23 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 4.05 (1H, s), 3.79 (3H, s), 3.65 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 3.22 (1H, d, *J* = 13.6 Hz), 2.92 (1H, m), 2.35 (3H, m), 1.32 (3H, t, *J* = 7.2 Hz).

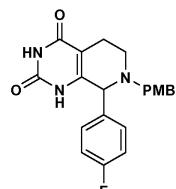
[1587]

[1588]

중간체 AI(5)

[1589]

8-(4-플루오로페닐)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[3,4-d]페리미딘-2,4(1H,3H)-디온



[1590]

[1591]

에탄올 중 중간체 AI(4) (7.0 g, 18.1 mmol)의 냉각된 용액에 t-BuOK (5.0 g 45.4 mmol)에 이어서 우레아 (2.7 g, 45.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 가열하였다. 반응 매스를 물로 켄칭하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (75 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카겔, 60-120 메쉬)에 의해 에틸 아세테이트 중 50% 석유 에테르를 이동상으로서 사용하여 정제하여 8-(4-플루오로페닐)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[3,4-d]페리미딘-2,4(1H,3H)-디온 (3.0 g, 45%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 382.0. ¹H NMR

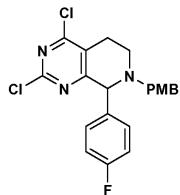
(400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 11.08 (1H, s), 10.44 (1H, s), 7.26-7.17 (6H, m), 6.92 (2H, m), 4.36 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.73 (1H, d, *J* = 13.2 Hz) 3.58 (1H, d, *J* = 13.2 Hz), 2.63 (2H, m), 2.51 (1H, m), 2.35 (1H, m).

[1592]

[1593]

제조예 AI

[1594] 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[3,4-d]파리미딘



[1595]

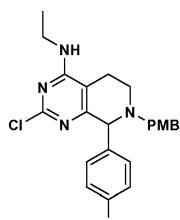
[1596] POCl_3 (30 부피) 중 중간체 AI(5) (2.0 g, 5.24 mmol) 및 촉매량의 DMF의 용액을 85°C 에서 18시간 동안 가열하였다. 잉여의 POCl_3 을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 분쇄된 얼음에 끊고, 15분 동안 교반하였다. 수용액을 에틸 아세테이트 (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO_3 (10 mL x 4), 염수 용액 (25 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 2,4-디클로로-8-(4-플루오로페닐)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[3,4-d]파리미딘 (1.4 g, 조 물질)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1597]

LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 418.0$.

[1598] 제조예 AIa

[1599] 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[3,4-d]파리미딘-4-아민



[1600]

[1601] 메탄을 중 제조예 AI (0.7 g, 1.67 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.43 g, 3.35 mmol)에 이어서 에틸아민 히드로클로로라이드 (0.27 g, 3.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 35% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[3,4-d]파리미딘-4-아민 (0.36 g, 50%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

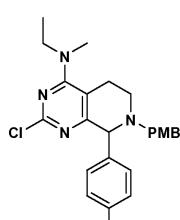
LC-

MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 427.2$. ^1H NMR: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 7.38 (2H, m), 7.30 (2H, m), 7.20-7.13 (4H, m), 6.88 (2H, m), 4.45 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.45 (1H, m), 3.40-3.34 (3H, m), 2.88 (1H, m), 2.42 (2H, m), 1.16 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[1602]

제조예 AIb

[1604] 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-7-(4-메톡시벤질)-N-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로파리도[3,4-d]파리미딘-4-아민



[1605]

[1606] 메탄을 중 제조예 AI (0.7 g, 1.67 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.43 g, 3.3 mmol)에 이어서 에틸메틸아민 · HCl (0.19 g, 3.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (60-120 메쉬)에 의해 석유 에테르 중 20% 에틸 아세테이트를 이동상으로서 사용하여 정제하여 2-클로로-N-에틸-8-(4-플루오로페닐)-7-(4-메톡시벤질)-N-메틸-

5,6,7,8-테트라하이드로페리도[3,4-d]페리미딘-4-아민 (0.40 g, 54%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

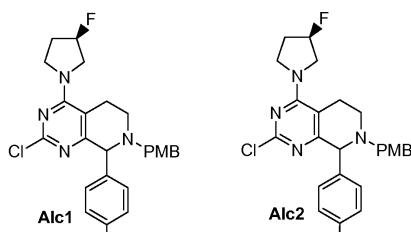
LC-

MS ($M+H$)⁺ = 441.2. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.49 (2H, m), 7.19-7.14 (4H, m), 6.87 (2H, m), 4.42 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.95 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.25 (1H, m), 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[1607]

[1608] 제조예 Alc1 및 Alc2

[1609] 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((R)-3-플루오로페롤리딘-1-일)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[3,4-d]페리미딘



[1610]

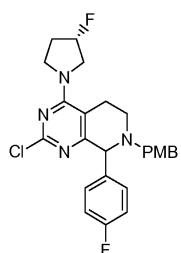
[1611] 메탄올 중 제조예 AI (0.70 g, 1.6 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.40 g, 3.35 mmol)에 이어서 (S)-3-플루오로페롤리딘 (0.25 g, 2.14 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((R)-3-플루오로페롤리딘-1-일)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[3,4-d]페리미딘 (0.150 g, 37% & 190 mg, 43%)을 수득하였다.

Alc1: LC-MS ($M+H$)⁺ = 471.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ ppm 7.48 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.01 (2H, m), 6.83 (2H, m), 5.30 (1H, m), 4.43 (1H, s), 3.97-3.90 (4H, m), 3.88-3.72 (4H, m), 3.65 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.02 (2H, m), 2.33 (2H, m), 1.95 (1H, m).
 Alc2: LC-MS ($M+H$)⁺ = 471.1. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ ppm 7.28 (2H, m), 7.18 (2H, m), 6.99 (2H, m), 6.84 (2H, m), 5.30 (1H, m), 4.58 (1H, s), 4.20-4.11 (2H, m), 3.97-3.80 (6H, m), 3.69 (1H, m), 3.35 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.05 (1H, m).

[1612]

[1613] 제조예 Ald

[1614] 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((S)-3-플루오로페롤리딘-1-일)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[3,4-d]페리미딘



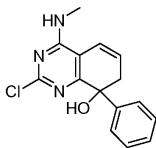
[1615]

[1616] 메탄올 중 제조예 AI (0.70 g, 1.6 mmol)의 용액에 실온에서 디이소프로필에틸아민 (0.43 g, 3.35 mmol)에 이어서 (R)-3-플루오로페롤리딘 (0.25 g, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 2-클로로-8-(4-플루오로페닐)-4-((S)-3-플루오로페롤리딘-1-일)-7-(4-메톡시벤질)-5,6,7,8-테트라하이드로페리도[3,4-d]페리미딘 (0.150 g, 37% & 190 mg, 43%)을 수득하였다.

[1617] LC-MS ($M+H$)⁺ = 471.2.

[1618] 제조예 AJ

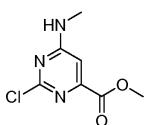
[1619] 2-클로로-4-(메틸아미노)-8-페닐-7,8-디히드로퀴나졸린-8-올



[1620]

[1621] 중간체 AJ(1)

[1622] 메틸 2-클로로-6-(메틸아미노)파리미딘-4-카르복실레이트



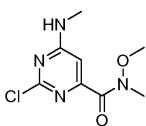
[1623]

[1624] 0°C에서 CH_2Cl_2 (48 mL) 중 메틸 2,6-디클로로파리미딘-4-카르복실레이트 (2 g), 메틸아민 히드로클로라이드 (0.72 g)의 혼합물에 휘니그 염기 (3.7 mL)를 적가하고, 반응 혼합물을 빙조에서 1시간 동안 및 이어서 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 백색 잔류물을 바이오타지에 의해 40-60% EtOAc /헥산 (1000 mL)에 이어서 90% CH_2Cl_2 /10% MeOH (4 L)로 용리시키면서 직접 정제하여 표제 화합물 (1.8 g)을 백색 고체로서 수득하였다. 이들 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켰다. 용매 제거 중에, 일부 백색 고체가 형성되었다. 수회 여과하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.8 g, 매우 백색 고체).

[1625] LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 202.00$

[1626] 중간체 AJ(2)

[1627] 2-클로로-N-메톡시-N-메틸-6-(메틸아미노)파리미딘-4-카르복스아미드



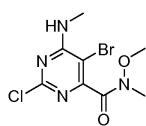
[1628]

[1629] -20°C에서 THF 중 메틸 2-클로로-6-(메틸아미노)파리미딘-4-카르복실레이트 (1.95 g) 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (1.887 g, 19.34 mmol)의 혼탁액에 이소프로필마그네슘 클로라이드 (23.60 mL, 47.2 mmol)를 30 분의 기간에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 적가하고, 반응 혼합물을 -10°C에서 40분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 및 EtOAc 로 후처리하고, 조 생성물을 바이오타지에 의해 40-90% EtOAc /헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (786 mg).

[1630] LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 231.01$.

[1631] 중간체 AJ(3)

[1632] 5-브로모-2-클로로-N-메톡시-N-메틸-6-(메틸아미노)파리미딘-4-카르복스아미드



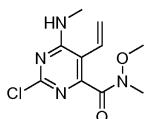
[1633]

[1634] MeCN (21 mL) 중 2-클로로-N-메톡시-N-메틸-6-(메틸아미노)파리미딘-4-카르복스아미드 (959 mg)의 용액에 NBS (814 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 8시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 바이오타지에 의해 50-70% EtOAc /헥산 (1.2 L)으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.1g).

[1635] LC-MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 310.95$.

[1636] 중간체 AJ(4)

[1637] 2-클로로-N-메톡시-N-메틸-6-(메틸아미노)-5-비닐파리미딘-4-카르복스아미드



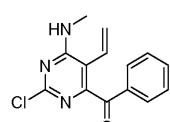
[1638]

톨루엔 (1.6 mL) 중 5-브로모-2-클로로-N-메톡시-N-메틸-6-(메틸아미노)파리미딘-4-카르복스아미드 (100 mg), 트리부틸(비닐)스tan난 (113 mg), 테트라카이스 (23 mg)의 용액을 95°C에서 12시간 동안 가열하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 50% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (23 mg).

[1640] LC-MS ($M+H$)⁺ = 257.06.

[1641] 중간체 AJ(5)

[1642] (2-클로로-6-(메틸아미노)-5-비닐파리미딘-4-일)(페닐)메타논



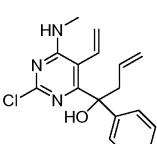
[1643]

0°C에서 THF (1.8 mL) 중 2-클로로-N-메톡시-N-메틸-6-(메틸아미노)-5-비닐파리미딘-4-카르복스아미드 (136 mg)의 용액에 페닐마그네슘 브로마이드 (THF 중 1 M 용액, 1.3 mL)를 적가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc/포화 NH₄Cl로 후처리하고, 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 40% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (87 mg).

[1645] LC-MS ($M+H$)⁺ = 274.03.

[1646] 중간체 AJ(6)

[1647] 1-(2-클로로-6-(메틸아미노)-5-비닐파리미딘-4-일)-1-페닐부트-3-엔-1-올



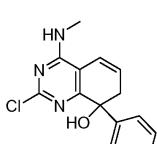
[1648]

실온에서 THF (2.6 mL) 중 (2-클로로-6-(메틸아미노)-5-비닐파리미딘-4-일)(페닐)메타논 (142 mg)의 용액에 알릴마그네슘 브로마이드 (THF 중 1.0 M 용액, 1.1 mL)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc/포화 NH₄Cl로 후처리하고, 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 30% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (133 mg).

[1650] LC-MS ($M-H_2O+H$)⁺ = 298.18.

[1651] 제조예 AJ

[1652] 2-클로로-4-(메틸아미노)-8-페닐-7,8-디히드로퀴나졸린-8-올



[1653]

벤젠 (5 mL) 중 1-(2-클로로-6-(메틸아미노)-5-비닐파리미딘-4-일)-1-페닐부트-3-엔-1-올 (60 mg)의 용액에 그

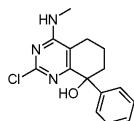
럽스 I (16 mg)을 첨가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 1시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 정제용 TLC에 의해 40% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (50 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.4 (5H, m),
6.25 (1H, m), 6.07 (1H, m), 5.14 (1H, br. S), 4.52 (1H, s), 3.10 (3H, d< J = 5.0 Hz), 2.99 (2H, m). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 164.32, 159.38, 158.85, 144.15, 128.24, 128.02, 127.83, 125.51, 117.54, 108.14, 60.51, 38.50, 및 28.57. HRMS C₁₅H₁₅ClN₃O 대한 계산치 (M+H) 288.0904; 실측치 : 288.0899.

[1655]

제조예 AK

[1657] 2-클로로-4-(메틸아미노)-8-페닐-5,6,7,8-테트라히드로퀴나졸린-8-올



[1658]

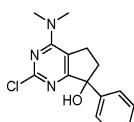
[1659] EtOAc (5 mL) 중 2-클로로-4-(메틸아미노)-8-페닐-7,8-디히드로퀴나졸린-8-올 (20 mg)의 용액에 5% Pd/C (6 mg)를 첨가하고, 생성된 혼탁액을 수소 풍선 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다 (20 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.3 (5H, m), 4.9 (1H, br. S), 4.02 (1H, s), 3.14 (3H, br. S), 1.5-2.5 (6H, m). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 164.82, 162.72, 158.56, 146.54, 128.02, 127.37, 126.72, 110.92, 74.81, 37.58, 28.61, 21.89, 17.47. HRMS C₁₅H₁₇ClN₃O 대한 계산치 (M+H) 290.1060; 실측치 : 290.1052.

[1660]

제조예 AL

[1662] 2-클로로-4-(디메틸아미노)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-7-올



[1663]

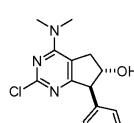
[1664] 2-클로로-4-(디메틸아미노)-7-페닐-7H-시클로펜타[d]피리미딘-7-올을 메틸 2,6-디클로로피리미딘-4-카르복실레이트로부터 제조예 AJ/AK에 나타낸 바와 동일한 변형을 이용하여 하기 차이점을 두고 제조하였다: 중간체 AL(1): 디메틸아민을 메틸아민 히드로클로라이드 대신에 사용하고, 1.1 당량의 휘니그 염기를 사용하였다; 중간체 AL(6): 비닐마그네슘 브로마이드를 알릴마그네슘 브로마이드 대신에 사용하였다.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.3 (5H, m), 3.28 (6H, s), 1.5-3.4 (5H, m). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 174.66, 161.76, 159.58, 144.61, 128.49, 127.58, 125.35, 113.92, 82.86, 41.07, 39.00, 28.59. HRMS C₁₅H₁₇ClN₃O 대한 계산치 (M+H) 290.1060; 실측치 : 290.1050.

[1665]

제조예 AM

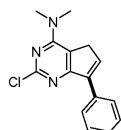
[1667] (6S,7S)-2-클로로-4-(디메틸아미노)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-6-올



[1668]

중간체 AM(1)

[1670] 2-클로로-N,N-디메틸-7-페닐-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



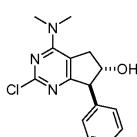
[1671]

[1672] i-PrOH (5 mL) 중 2-클로로-4-(디메틸아미노)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-7-올 (85 mg)의 용액에 에테르 중 HCl (1M 용액)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 용액은 흐려졌고, 반응의 종결 시까지 투명한 황색 용액으로 변하였다. 용매를 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc 및 포화 NaHCO_3 으로 후처리하여 표제 화합물을 갈색빛 고체로서 수득하였다 (50 mg).

[1673] LC-MS ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺ = 272.07.

[1674] 제조예 AM

[1675] (6S,7S)-2-클로로-4-(디메틸아미노)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-6-올



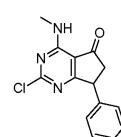
[1676]

[1677] 실온에서 THF (2 mL) 중 2-클로로-N,N-디메틸-7-페닐-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (113 mg)의 용액에 THF 중 보란 디메틸 슬퍼드 착체 (2.0 M 용액, 0.41 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 물 (0.50 mL)에 이어서 30% H_2O_2 (0.50 mL) 및 1N NaOH (1 mL)를 조심스럽게 첨가하였다. EtOAc 5 mL를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 TLC에 의해 50% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색빛 고체로서 수득하였다 (44 mg).

[1678] LC-MS ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$)⁺ = 290.05.

[1679] 제조예 AN

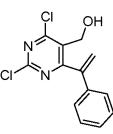
[1680] 2-클로로-4-(메틸아미노)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-5-온



[1681]

[1682] 중간체 AN(1)

[1683] 2,4-디클로로-6-(1-페닐비닐)파리미딘-5-일)메탄올



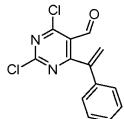
[1684]

[1685] 툴루엔 (14 mL) 및 물 (3 mL) 중 2,4,6-트리클로로파리미딘-5-일)메탄올 (1.1 g), 1-페닐비닐보론산 (0.8 g), 테트라카이스 (0.3 g), 탄산나트륨 (1.64 g)의 혼합물을 100°C에서 12시간 동안 가열하였다. 물에 이어서 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 바이오타지에 의해 10-40% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (325 mg).

LC-MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 281.02. ¹H NMR (500 MHz,[1686] 클로로포름-*d*) δ ppm 7.5 (5H, m), 6.01 (1H, s), 5.67 (1H, s), 4.62 (2H, s).

[1687] 중간체 AN(2)

[1688] 2,4-디클로로-6-(1-페닐비닐)파리미딘-5-카르브알데히드



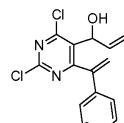
[1689]

CH₂Cl₂ 중 2,4-디클로로-6-(1-페닐비닐)파리미딘-5-일)메탄올 (327 mg)의 용액에 PCC (600 mg) 및 4A MS (600 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. PCC를 첨가한지 수분 후에, 용액이 오렌지색에서 암갈색으로 변하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔의 패드를 통해 CH₂Cl₂로 용리시키면서 여과하여 표제 화합물을 갈색빛 고체로서 수득하였다 (209 mg), 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1690]

중간체 AN(3)

[1691] 1-(2,4-디클로로-6-(1-페닐비닐)파리미딘-5-일)프로프-2-엔-1-올



[1692]

[1693]

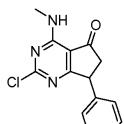
-78°C에서 THF (3.6 mL) 중 2,4-디클로로-6-(1-페닐비닐)파리미딘-5-카르브알데히드 (200 mg)의 용액에 비닐마그네슘 브로마이드 (0.79 mL, THF 중 1M 용액)를 적가하고, 반응 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl에 이어서 에틸 아세테이트를 첨가하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (x3)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 전공 하에 농축시켜 표제 화합물 (156 mg)을 무색 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1694]

제조예 AN

[1695]

2-클로로-4-(메틸아미노)-7-페닐-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-5-온



[1696]

CH₂Cl₂ (6.5 mL) 중 1-(2,4-디클로로-6-(1-페닐비닐)파리미딘-5-일)프로프-2-엔-1-올 (20 mg)의 용액에 그립스 II 촉매 (6 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 30분 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (4 mL) 중에 용해시키고, 10% Pd/C (5 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 풍선 하에 35분 동안 교반하였다. 수소 풍선을 제거한 다음, 휘니그 염기 (23 μL)에 이어서 메틸아민 (36 μL, 메탄올 중 2M 용액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 정제용 TLC에 의해 35% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (6.6 mg, 37% 수율).

¹H

NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.1-7.4 (5H, m), 4.45 (1H, dd, J = 3.0, 8.0 Hz),

3.24 (1H, dd, J = 8.0, 19.5 Hz), 3.20 (3H, s), 3.19 (3H, s), 2.71 (1H, dd, J = 3.0, 19.5 Hz).

[1697]

¹³C NMR (125 MHz, 클로로포름-d) δ 203.12, 186.69, 166.52, 159.93, 139.88 129.16 (2C), 127.73 (2C), 127.59, 110.98, 46.50, 45.48, 및 27.53. HRMS C₁₄H₁₃ClN₃O

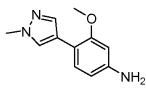
[1698]

대한 계산치 (M+H) 274.0742; 실측치 : 274.0741.

[1699]

제조예 AO

[1702] 3-메톡시-4-(1-메틸-1H-파라졸-4-일)아닐린



[1703]

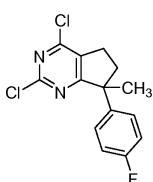
[1704] 디에틸 1-메틸-1H-파라졸-4-일보로네이트, 4-브로모-3-메톡시 니트로벤젠의 DMF 용액을 Pd(dppf) 및 K_2CO_3 과 함께 환류 하에 밤새 가열하였다. 수득한 생성물을 MeOH/염화암모늄 중 Fe를 사용하여 환원시켜 표제 화합물을 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 204.2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 7.84 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.19 (1H, J = 8.2 Hz, d), 6.29 (1H, s), 6.18 (1H, J = 2.0, 8.2 Hz, dd), 5.31 (2H, br s), 3.80 (3H, s), 3.75 (3H, s).

[1705]

제조예 AP

[1707] 2,4-디클로로-7-(4-플루오로페닐)-7-메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



[1708]

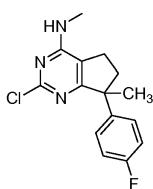
[1709] DME (부피: 7064 μ l) 중 제조예 H (300 mg, 1.060 mmol)의 용액에 -78°C에서 KHMS (1281 μ l, 1.166 mmol) (THF 중 0.91 M)를 적가하였다. 10분 후에, MeI (191 μ l, 3.18 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 10분 동안 유지한 다음, 실온이 되도록 하였다. 실온에서 1시간 후에, 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하를 제거하였다.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.21 - 7.27 (3H, m), 6.95 - 7.03 (2H, m), 2.87 - 3.01 (2H, m), 2.62 (1H, ddd, J =13.20, 7.86, 5.19 Hz), 2.26 - 2.34 (1H, m).

[1710]

제조예 APa

[1712] 2-클로로-7-(4-플루오로페닐)-N,7-디메틸-6,7-디하이드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



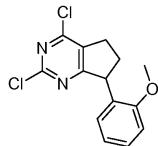
[1713]

[1714] NMP (부피: 4139 μ l) 중 제조예 AP (123 mg, 0.414 mmol)의 용액에 MeOH 중 2 M 모노메틸아민 (414 μ l, 0.828 mmol)을 첨가하였다. 2시간 후에, LC/MS는 목적 생성물로의 전환을 나타내었다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc 내로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 생성된 물질을 추가 화학에 사용하였다.

LC-MS ($M-H$)⁺ = 290.3.

제조예 AQ

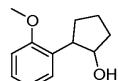
[1717] 2,4-디클로로-7-(2-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[1718]

중간체 AQ(1)

[1720] 2-(2-메톡시페닐)시클로펜탄올



[1721]

[1722] THF 중 (2-메톡시페닐)마그네슘 브로마이드의 용액 (47.4 ml, 47.4 mmol)에 아이오딘화구리(I) (0.632 g, 3.32 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 6-옥사비시클로[3.1.0]헥산 (4.11 ml, 47.4 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 NH₄Cl을 천천히 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 생성물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SG, 0%→60% EtOAc / Hex)에 의해 정제하여 2-(2-메톡시페닐)시클로펜탄올 (9.03 g, 47.0 mmol, 99% 수율)을 수득하였다.

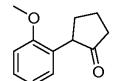
LC-MS (M+Na)⁺ =

215.1. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.21 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 6.97 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.24 (q, *J*=5.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 3H).

[1723]

중간체 AQ(2)

[1725] 2-(2-메톡시페닐)시클로펜타논



[1726]

[1727] 아세톤 (부피: 474 ml) 중 2-(2-메톡시페닐)시클로펜탄올 (9.11 g, 47.4 mmol)의 용액에 존스 시약 (6.52 ml, 52.1 mmol)(8.0 M)을 첨가하였다. 첨가 완료 후 (적색 시약의 녹색 고체로의 전환, 및 미반응 시약의 색상을 취한 상청액 용액), 이소프로판올을 첨가하여 과량의 시약을 켄칭하였다. 녹색 고체를 셀라이트를 통해 여과하고, 아세톤으로 헹구었다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 2-(2-메톡시페닐)시클로펜타논 (6.64 g, 34.9 mmol, 73.6% 수율)을 수득하였다.

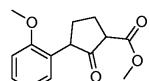
LC-MS (M+H)⁺ =

191.0. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.24 (td, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.90 (td, *J*=7.4, 1.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 1H).

[1728]

중간체 AQ(3)

[1730] 메틸 3-(2-메톡시페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트



[1731]

[1732] 2-(2-메톡시페닐)시클로펜타논 (6.64 g, 34.9 mmol), 디메틸 카르보네이트 (58.8 ml, 698 mmol) 및 MeOH (4방울)의 혼합물을 교반하면서, 수소화나트륨 (3.07 g, 60 wt%, 77 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 이어서 2시간 동안 환류로 가열하고, 이어서 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 1 N HCl (77 mL, 77 mmol)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 염수로 건조시키

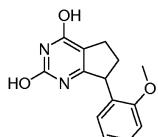
고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SG, 0%→75% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 메틸 3-(2-메톡시페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (5.3 g, 21.35 mmol, 61.2% 수율)를 수득하였다.

LC-MS (M+Na)⁺ = 271.1. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.08 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.01 (m, 1H).

[1733]

중간체 AQ(4)

7-(2-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4-디올



[1736]

우레아 (6.07 g, 101 mmol)의 용융물 (조 온도 150°C)에 메틸 3-(2-메톡시페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (5.3 g, 20.21 mmol)를 적가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. MeOH (30 ml)를 첨가하고, 스패.IsNull라를 이용하여 고체 매스를 부수고, 1시간 동안 교반하였다. 물 (600 ml)을 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다.

[1738]

혼합물을 부흐너 깔때기에 가하고, 물로 세척하였다. 진공 오븐 (45°C)에서 밤새 건조시켜 7-(2-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4-디올 (4.03 g, 15.60 mmol, 77% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1739]

LC-MS (M+H)⁺ = 259.1.

[1740]

제조예 AQ

[1741]

2,4-디클로로-7-(2-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[1742]

중간체 AQ(4) [7-(2-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4-디올] (4.03 g, 15.60 mmol), 포스포릴 트리클로라이드 (21.82 ml, 234 mmol) 및 N,N-디에틸아닐린 (2.56 g, 17.16 mmol)의 혼합물을 103°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 POCl₃을 제거하고, 이어서 얼음에 부었다. 생성된 수성 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SG, 5%→45% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 2,4-디클로로-7-(2-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (1.82 g, 6.17 mmol, 39.5% 수율)을 수득하였다.

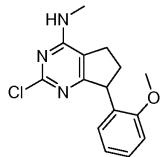
LC-MS (M+H)⁺ = 295.1. ¹H

NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.07 (dd, *J*=7.4, 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 4.68 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 1H).

[1744]

제조예 AQA

[1746] 2-클로로-7-(2-메톡시페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민



[1747]

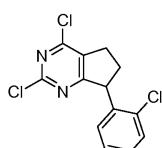
[1748] MeOH (부피: 8565 μ l) 중 2 M 모노메틸아민 (1525 μ l, 3.05 mmol) 및 제조예 AQ (450 mg, 1.525 mmol)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SG, 15% \rightarrow 100% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 2-클로로-7-(2-메톡시페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민 (330 mg, 1.139 mmol, 74.7% 수율)을 수득하였다.

[1749]

LC-MS ($M+H$)⁺ = 290.1.

[1750] 제조예 AR

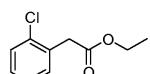
[1751] 2,4-디클로로-7-(2-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[1752]

[1753] 중간체 AR(1)

[1754] 에틸 2-(2-클로로페닐)아세테이트



[1755]

[1756] EtOH (부피: 152 ml) 중 2-(2-클로로페닐)아세트산 (10 g, 58.6 mmol)의 혼합물을 H_2SO_4 (1.719 ml, 32.2 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 밤새 환류시켰다. 열을 제거하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성된 오일을 EtOAc 중에 용해시키고, 용액이 염기성이 되고 더 이상 기체 발생이 보이지 않을 때까지 수성 Na_2CO_3 (3.47 g, 32.8 mmol)으로 조심스럽게 처리하였다 (주의: 기체 발생). 이어서, EtOAc 층을 제거하고, 수성 층을 다시 EtOAc로 2회 추출하였다. 이어서, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 에틸 2-(2-클로로페닐)아세테이트 (11.32 g, 57.0 mmol, 97% 수율)을 수득하였다.

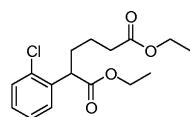
LC-MS ($M+H$)⁺ = 199.1.

¹H NMR (500MHz, CD_3OD) δ 7.41 (ddd, $J=16.8, 5.6, 3.5$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=5.5, 3.7$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=5.8, 3.7$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1757]

[1758] 중간체 AR(2)

[1759] 디에틸 2-(2-클로로페닐)헥산디오에이트



[1760]

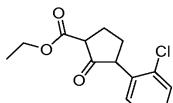
[1761] DMF (부피: 57.0 ml) 중 에틸 2-(2-클로로페닐)아세테이트 (11.32 g, 57.0 mmol), 에틸 4-브로모부타노에이트 (33.3 g, 171 mmol) 및 Cs_2CO_3 (55.7 g, 171 mmol)의 혼합물을 밤새 60°C에서 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 물의 혼합물로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (SG, 0% \rightarrow 45% EtOAc / Hex)에 의해 정제하여 디에틸 2-(2-클로로페닐)헥산디오에이트 (24.5 g, 48.0 mmol, 84.2% 수율)를 수득하였다.

에 의해 정제하여 디에틸 2-(2-클로로페닐)헥산디오에이트 (17.82 g, 57.0 mmol, 100% 수율)를 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 313.2. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.41 (ddd, $J=17.0, 7.7, 1.5$ Hz, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 4.21 - 4.07 (m, 4H), 2.34 (td, $J=7.3, 2.1$ Hz, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.82 (dddd, $J=13.4, 10.3, 7.7, 5.5$ Hz, 1H), 1.70 - 1.48 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.2, 7.2$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1762] 중간체 AR(3)

[1764] 에틸 3-(2-클로로페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트



[1765]

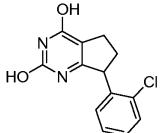
[1766] 중간체 AR(2) (17.82 g, 57.0 mmol)를 THF (부피: 100 ml) 중에 용해시키고, 5°C로 냉각시켰다. 이 용액에 THF 중 1 M 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 (68.4 ml, 68.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5°C에서 1시간 동안 및 이어서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, EtOAc (25 mL)를 첨가하였다. pH가 중성이 될 때까지 1.0 N HCl로 조정하였다. 유기 층을 단리하고, 수성 층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 에틸 3-(2-클로로페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트 (15.20 g, 57.0 mmol, 100% 수율)를 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 267.1. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 3H), 4.22 (qd, $J=7.1, 2.1$ Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 2.53 - 2.42 (m, 2H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1767]

[1768] 중간체 AR(4)

[1769] 7-(2-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4-디올



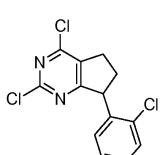
[1770]

[1771] 우레아 (17.11g, 285 mmol)의 용융물 (조 온도 150°C)에 중간체 AR(3) (15.20 g, 57.0 mmol)을 적가하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. MeOH (100 ml)를 첨가하고, 스패룰라를 이용하여 고체 매스를 부수고, 1시간 동안 교반하였다. 물 (1.8 L)을 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 부흐너 깔때기에 가하고, 물로 세척하였다. 진공 하에 밤새 건조시킨 후에, 7-(2-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4-디올 (10.85 g, 41.3 mmol, 72.5% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1772] LC-MS ($M+H$)⁺ = 263.1.

[1773] 제조예 AR

[1774] 2,4-디클로로-7-(2-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[1775]

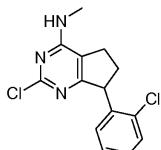
[1776] 중간체 AR(4) [7-(2-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4-디올] (10.85 g, 41.3 mmol), 포스포릴 트리클로라이드 (57.7 ml, 620 mmol) 및 N,N-디에틸아닐린 (6.78 g, 45.4 mmol)의 혼합물을 103°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 POCl₃을 제거하고, 이어서 얼음 내로 부었다. 생성된 수성

혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (SG, 0%→40% EtOAc / 헥산)에 의해 정제하여 2,4-디클로로-7-(2-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘 (5.4 g, 18.03 mmol, 43.6% 수율)을 수득하였다.

[1777] LC-MS (M+H)⁺ = 301.1.

[1778] 제조예 ARa

[1779] 2-클로로-7-(2-클로로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[1780]

[1781] NMP (부피: 3.00E+04 μl) 중 제조예 AR [2,4-디클로로-7-(2-클로로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘] (900 mg, 3.00 mmol)의 용액에 2 M 모노메탄아민 (7525 μl, 15.05 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 물 (120 ml)을 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 밝은 녹색 고체를 얻고, 이를 건조시켜 2-클로로-7-(2-클로로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민 (713 mg, 2.424 mmol, 81% 수율)을 수득하였다.

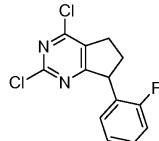
LC-MS (M+H)⁺ = 295.9. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.50

- 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 7.04 - 6.90 (m, 1H), 4.86 - 4.72 (m, 1H), 3.07 (s, 3H),
2.90 - 2.67 (m, 3H), 2.11 - 1.91 (m, 1H).

[1782]

[1783] 제조예 AS

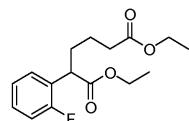
[1784] 2,4-디클로로-7-(2-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



[1785]

[1786] 중간체 AS(1)

[1787] 디에틸 2-(2-플루오로페닐)헥산디오에이트



[1788]

[1789] 중간체 AR(2)의 제조에 대해 기재된 절차를 시판되는 에틸 2-(2-플루오로페닐)아세테이트와 함께 이용하여 중간체 AS(1)를 수득하였다.

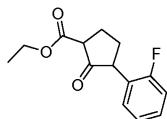
LC-MS

(M+Na)⁺ = 319.1. ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.36 (td, *J*=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.17 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 2.33 (td, *J*=7.3, 2.7 Hz, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.81 (dd, *J*=13.4, 10.3, 8.2, 5.6 Hz, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 1H), 1.25 - 1.22 (m, 3H), 1.20 (t, *J*=7.0 Hz, 3H).

[1790]

[1791] 중간체 AS(2)

[1792] 에틸 3-(2-플루오로페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트



[1793]

[1794] 중간체 AR(3)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AS(1)과 함께 이용하여 중간체 AS(2)를 수득하였다.

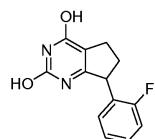
LC-MS (M+Na)⁺ = 273.1. ¹H NMR

(500MHz, CD₃OD) δ 7.34 - 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.02 (m, 3H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 2H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.26 - 1.17 (m, 1H).

[1795]

[1796] 중간체 AS(3)

[1797] 7-(2-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2,4-디올



[1798]

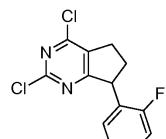
[1799] 중간체 AR(4)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AS(2)과 함께 이용하여 중간체 AS(3)를 수득하였다.

[1800] LC-MS (M+H)⁺ = 247.1.

[1801] 제조예 AS

[1802]

2,4-디클로로-7-(2-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘



[1803]

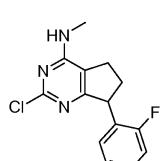
[1804] 제조예 AR의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AS(3)과 함께 이용하여 제조예 AS를 수득하였다.

[1805] LC-MS (M+H)⁺ = 283.0.

[1806] 제조예 ASa

[1807]

2-클로로-7-(2-플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민



[1808]

[1809] 제조예 ARa의 제조에 대해 기재된 절차를 제조예 AS와 함께 사용하여 제조예 ASa를 수득하였다.

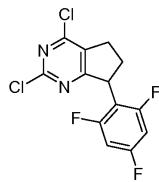
LC-MS (M+H)⁺ = 278.1. ¹H NMR (400MHz,

CD₃OD) δ 7.34 - 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.89 - 2.67 (m, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 1H).

[1810]

[1811] 제조예 AT

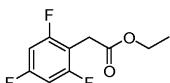
[1812] 2,4-디클로로-7-(2,4,6-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[1813]

[1814] 중간체 AT(1)

[1815] 에틸 2-(2,4,6-트리플루오로페닐)아세테이트



[1816]

[1817] 중간체 AR(1)의 제조에 대해 기재된 절차를 2,4,6-트리플루오로페닐아세트산을 에스테르화하는데 이용하여 중간체 AT(1)을 수득하였다.

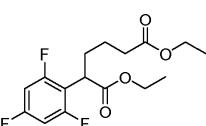
[1818] LC-MS (M+H)⁺ = 247.1.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 6.89 (dd, *J*=8.7, 8.1 Hz, 2H), 4.18 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.71

(s, 2H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[1819] 중간체 AT(2)

[1820] 디에틸 2-(2,4,6-트리플루오로페닐)헥산디오에이트



[1821]

[1822] 중간체 AR(2)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AT(1)과 함께 이용하여 중간체 AT(2)를 수득하였다.

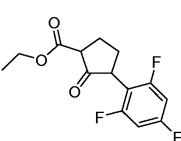
LC-MS (M+Na)⁺ = 355.2. ¹H NMR

(500MHz, CD₃OD) δ 8.00 (s, 1H), 7.02 - 6.69 (m, 1H), 4.28 - 3.95 (m, 6H), 2.51 - 2.38

(m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.41 - 1.19 (m, 6H).

[1823] 중간체 AT(3)

[1824] 에틸 3-(2,4,6-트리플루오로페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트



[1825]

[1826] 중간체 AR(3)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AT(2)와 함께 이용하여 중간체 AT(3)를 수득하였다.

[1827] LC-MS (M+Na)⁺ = 309.0.

[1828] 중간체 AT(4)

[1831] 7-(2,4,6-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2,4-디올



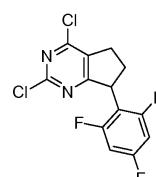
[1832]

[1833] 중간체 AR(4)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AT(3)과 함께 이용하여 중간체 AT(4)를 수득하였다.

[1834] LC-MS $(M+H)^+$ = 283.1.

[1835] 제조예 AT

[1836] 2,4-디클로로-7-(2,4,6-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



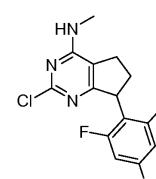
[1837]

[1838] 제조예 AR의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AT(4)와 함께 이용하여 제조예 AT를 수득하였다.

[1839] LC-MS $(M+H)^+$ = 319.0.

[1840] 제조예 ATa

[1841] 2-클로로-7-(2,4,6-트리플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[1842]

[1843] 제조예 ARa의 제조에 대해 기재된 절차를 제조예 AT와 함께 이용하여 제조예 ATa를 수득하였다.

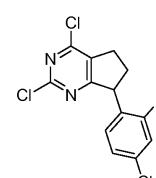
LC-MS $(M+H)^+$ = 314.1. 1H NMR

(500MHz, CD₃OD) δ 6.89 - 6.80 (m, 2H), 4.62 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H).

[1844]

[1845] 제조예 AU

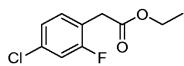
[1846] 2,4-디클로로-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



[1847]

[1848] 중간체 AU(1)

[1849] 에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)아세테이트



[1850]

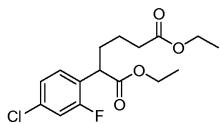
[1851] 중간체 AR(1)의 제조에 대해 기재된 절차를 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)아세트산을 에스테르화하는데 이용하여 중간체 AU(1)를 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.32 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 4.17 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.70 (d, *J*=0.9 Hz, 2H), 1.26 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[1852]

[1853] 중간체 AU(2)

[1854] 디에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)헥산디오에이트



[1855]

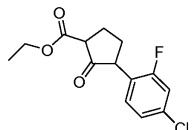
[1856] 중간체 AR(2)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AU(1)과 함께 이용하여 중간체 AU(2)를 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 7.41 - 7.32 (m, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 4H), 3.51 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 2.34 (td, *J*=7.3, 2.1 Hz, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.80 (dd, *J*=13.5, 10.3, 8.2, 5.5 Hz, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 7H).

[1857]

[1858] 중간체 AU(3)

[1859] 에틸 3-(4-클로로-2-플루오로페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트



[1860]

[1861] 중간체 AR(3)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AU(2)와 함께 이용하여 중간체 AU(3)를 수득하였다.

[1862] LC-MS (M+Na)⁺ = 307.0.

[1863] 중간체 AU(4)

[1864] 7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2,4-디올



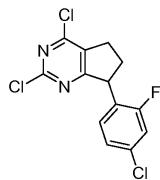
[1865]

[1866] 중간체 AR(4)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AU(3)과 함께 이용하여 중간체 AU(4)를 수득하였다.

[1867] LC-MS (M+H)⁺ = 281.0.

[1868] 제조예 AU

[1869] 2,4-디클로로-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



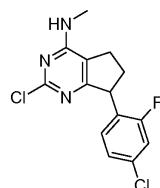
[1870]

[1871] 제조예 AR의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AU(4)와 함께 이용하여 제조예 AU를 수득하였다.

[1872] LC-MS ($M+H$)⁺ = 317.0.

[1873] 제조예 AUa

[1874] 2-클로로-7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민



[1875]

[1876] 제조예 ARa의 제조에 대해 기재된 절차를 제조예 AU와 함께 이용하여 제조예 AUa를 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 313.9. ¹H NMR

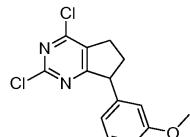
(500MHz, CD₃OD) δ 7.19 (dd, *J*=10.2, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.07 -

7.01 (m, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.87 - 2.61 (m, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 1H).

[1877]

[1878] 제조예 AV

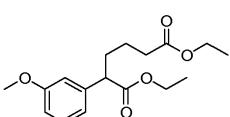
[1879] 2,4-디클로로-7-(3-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[1880]

[1881] 중간체 AV(1)

[1882] 디에틸 2-(3-메톡시페닐)헥산디오에이트



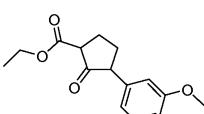
[1883]

[1884] 중간체 AR(2)의 제조에 대해 기재된 절차를 상업적 에틸 2-(3-메톡시페닐)아세테이트와 함께 이용하여 중간체 AV(1)을 수득하였다.

[1885] LC-MS ($M+Na$)⁺ = 331.1.

[1886] 중간체 AV(2)

[1887] 에틸 3-(3-메톡시페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트



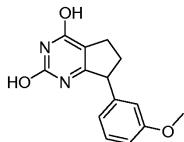
[1888]

[1889] 중간체 AR(3)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AV(1)과 함께 이용하여 중간체 AV(2)를 수득하였다.

[1890] LC-MS (M+H)⁺ = 263.1.

[1891] 중간체 AV(3)

[1892] 7-(3-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4-디올



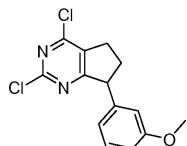
[1893]

[1894] 중간체 AR(4)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AV(2)와 함께 이용하여 중간체 AV(3)을 수득하였다.

[1895] LC-MS (M+H)⁺ = 259.1.

[1896] 제조예 AV

[1897] 2,4-디클로로-7-(3-메톡시페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[1898]

[1899] 제조예 AR의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AV(3)과 함께 이용하여 제조예 AV를 수득하였다.

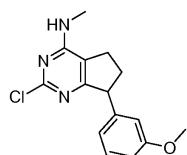
LC-MS (M+H)⁺ = 295.0. ¹H NMR (400

MHz, CD₃OD) δ ppm 7.23 - 7.29 (1 H, m), 6.83 - 6.87 (1 H, m), 6.73 - 6.79 (2 H, m), 4.48 (1 H, t, *J*=8.53 Hz), 3.79 (3 H, s), 3.12 - 3.21 (1 H, m), 2.99 - 3.10 (1 H, m), 2.75 (1 H, dtd, *J*=13.21, 8.83, 8.83, 4.27 Hz), 2.19 - 2.36 (1 H, m).

[1900]

[1901] 제조예 AVa

[1902] 2-클로로-7-(3-메톡시페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민



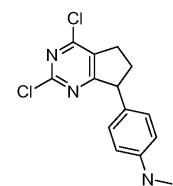
[1903]

[1904] 제조예 ARa의 제조에 대해 기재된 절차를 제조예 AV와 함께 이용하여 제조예 AVa를 수득하였다.

[1905] LC-MS (M+H)⁺ = 290.1.

[1906] 제조예 AW

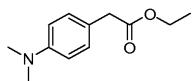
[1907] 2,4-디클로로-7-(4-(디메틸아미노)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[1908]

[1909] 중간체 AW(1)

[1910] 에틸 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세테이트

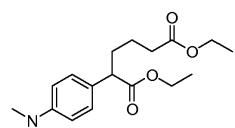


[1911] [1912] 중간체 AR(1)의 제조에 대해 기재된 절차를 2-(4-(디메틸아미노)페닐)아세트산을 에스테르화하는데 이용하여 중간체 AW(1)를 수득하였다.

[1913] LC-MS (M+H)⁺ = 208.2.

[1914] 중간체 AW(2)

[1915] 디에틸 2-(4-클로로-2-플루오로페닐)헥산디오에이트

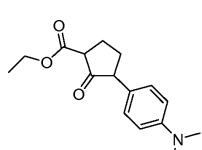


[1916] [1917] 중간체 AR(2)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AW(1)과 함께 이용하여 중간체 AW(2)를 수득하였다.

[1918] LC-MS (M+H)⁺ = 322.2.

[1919] 중간체 AW(3)

[1920] 에틸 3-(4-(디메틸아미노)페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트

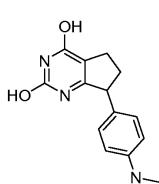


[1921] [1922] 중간체 AR(3)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AW(2)와 함께 이용하여 중간체 AW(3)를 수득하였다.

[1923] LC-MS (M+H)⁺ = 276.1.

[1924] 중간체 AW(4)

[1925] 7-(4-(디메틸아미노)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2,4-디올

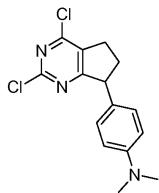


[1926] [1927] 중간체 AR(4)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AW(3)과 함께 이용하여 중간체 AW(4)를 수득하였다.

[1928] LC-MS (M+H)⁺ = 272.1.

[1929] 제조예 AW

[1930] 2,4-디클로로-7-(4-(디메틸아미노)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



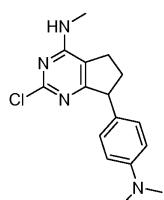
[1931]

[1932] 제조예 AR의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AW(4)와 함께 이용하여 제조예 AW를 수득하였다.

[1933] LC-MS $(M+H)^+$ = 308.0.

[1934] 제조예 AWa

[1935] 2-클로로-7-(4-(디메틸아미노)페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[1936]

[1937] 제조예 ARa의 제조에 대해 기재된 절차를 제조예 AW와 함께 이용하여 제조예 AWa를 수득하였다.

LC-MS $(M+H)^+$ = 303.1. 1H NMR

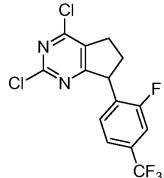
(400MHz, CD₃OD) δ 7.48 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 4.41 - 4.27 (m,

J=8.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 6H), 3.02 (s, 3H), 2.91 - 2.64 (m, 3H), 2.14 - 1.99 (m, 2H).

[1938]

[1939] 제조예 AX

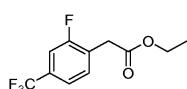
[1940] 2,4-디클로로-7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



[1941]

[1942] 중간체 AX(1)

[1943] 에틸 2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세테이트

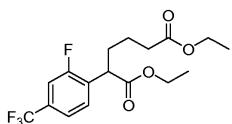


[1944]

[1945] 중간체 AR(1)의 제조에 대해 기재된 절차를 2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산을 에스테르화하는데 이용하여 중간체 AX(1)를 수득하였다.

[1946] 중간체 AX(2)

[1947] 디에틸 2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)헥산디오에이트

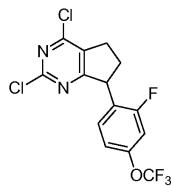


[1948]

[1949] 중간체 AR(2)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AX(1)과 함께 이용하여 중간체 AX(2)를 수득하였다.

- [1950] 중간체 AX(3)
- [1951] 에틸 3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트
- [1952]
- [1953] 중간체 AR(3)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AX(2)와 함께 이용하여 중간체 AX(3)을 수득하였다.
- [1954] 중간체 AX(4)
- [1955] 7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2,4-디올
- [1956]
- [1957] 중간체 AR(4)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AX(3)과 함께 이용하여 중간체 AX(4)를 수득하였다.
- [1958] LC-MS $(M+H)^+ = 315.4$.
- [1959] 제조예 AX
- [1960] 2,4-디클로로-7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘
- [1961]
- [1962] 제조예 AR의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AX(4)와 함께 이용하여 제조예 AX를 수득하였다.
- [1963] 제조예 AXa
- [1964] 2-클로로-7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민
- [1965]
- [1966] 제조예 ARa의 제조에 대해 기재된 절차를 제조예 AX과 함께 이용하여 제조예 AXa를 수득하였다.
- [1967] LC-MS $(M+H)^+ = 346.4$. 1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.46 - 7.52 (2 H, m), 7.32 (1 H, t, $J=7.65$ Hz), 4.64 - 4.70 (1 H, m), 3.07 (3 H, s), 2.73 - 2.93 (3 H, m), 2.05 - 2.17 (1 H, m).
- [1968] 제조예 AY

[1969] 2,4-디클로로-7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘

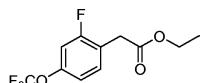


[1970]

[1971] 중간체 AY(1)

[1972]

에틸 2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아세테이트



[1973]

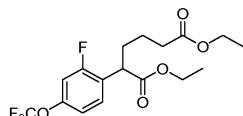
[1974] 중간체 AR(1)의 제조에 대해 기재된 절차를 2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐) 아세트산을 에스테르화하는데 이용하여 중간체 AY(1)을 수득하였다.

[1975]

중간체 AY(2)

[1976]

디에틸 2-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)헥산디오에이트



[1977]

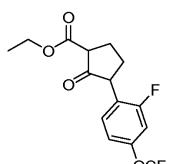
[1978] 중간체 AR(2)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AY(1)과 함께 이용하여 중간체 AY(2)를 수득하였다.

[1979]

중간체 AY(3)

[1980]

에틸 3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-2-옥소시클로펜탄카르복실레이트



[1981]

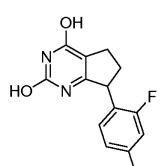
[1982] 중간체 AR(3)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AY(2)와 함께 이용하여 중간체 AY(3)을 수득하였다.

[1983]

중간체 AY(4)

[1984]

7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2,4-디올



[1985]

[1986] 중간체 AR(4)의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AY(3)과 함께 이용하여 중간체 AY(4)를 수득하였다.

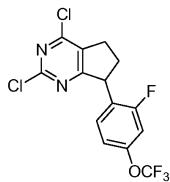
[1987]

LC-MS $(M+H)^+ = 331.4$.

[1988]

제조예 AY

[1989] 2,4-디클로로-7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



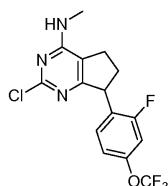
[1990]

[1991] 제조예 AR의 제조에 대해 기재된 절차를 중간체 AY(4)와 함께 이용하여 제조예 AY를 수득하였다.

[1992] LC-MS $(M+H)^+ = 367.3$.

[1993] 제조예 AYa

[1994] 2-클로로-7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-4-아민



[1995]

[1996] 제조예 ARa의 제조에 대해 기재된 절차를 제조예 AY와 함께 이용하여 제조예 AYa를 수득하였다.

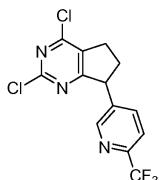
LC-MS $(M+H)^+ = 362.3/364.3$. 1H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.21 (1 H, t, *J*=8.28 Hz), 7.10 - 7.17 (2 H, m), 4.56 - 4.63 (1 H, m), 2.70 - 2.91 (3 H, m), 2.03 - 2.14 (1 H, m).

[1997]

[1998] 제조예 AZ

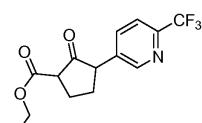
[1999] 2,4-디클로로-7-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘



[2000]

[2001] 중간체 AZ(1)

[2002] 에틸 2-옥소-3-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)시클로펜탄카르복실레이트



[2003]

[2004] 2-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)시클로펜타논 (700 mg, 3.05 mmol)을 LDA (2.291 mL, 4.58 mmol)의 용액에 -78°C에서 첨가하였다. 30분 동안 -78°C에서 교반한 후에, 에틸 카르보노시아니레이트 (0.329 mL, 3.36 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 3시간에 걸쳐 교반하면서 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 물 1 mL로 켄칭하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 바이오타지 (헥산/EtOAc 2:1)에 의해 정제하여 에틸 2-옥소-3-(6-(트리플루오로메틸)파리딘-3-일)시클로펜탄카르복실레이트 (764 mg, 2.54 mmol, 83% 수율)를 수득하였다.

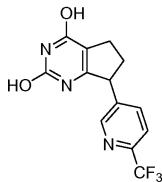
[2005]

LC-MS $(M+H)^+ = 302.2$.

[2006]

중간체 AZ(2)

[2007] 7-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4-디올



[2008]

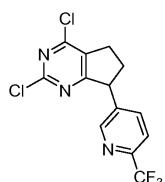
[2009] 150°C에서 우레아 (748 mg, 12.45 mmol)의 용융물에 에틸 2-옥소-3-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)시클로펜탄카르복실레이트 (750 mg, 2.49 mmol)를 적가하였다. 반응물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 생성된 고체 매스를 부수고, MeOH 중에 혼탁시켰다. 혼합물을 매우 과량의 물로 희석하고, 빙조에서 냉각시켰다. 혼탁액을 여과하고, 잔류물을 물로 세척하고, 건조시켜 반순수 생성물, 7-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4-디올 (334 mg, 1.124 mmol, 45.1% 수율)을 수득하였다.

[2010]

LC-MS (M+H)⁺ = 298.0.

[2011] 제조예 AZ

[2012] 2,4-디클로로-7-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘



[2013]

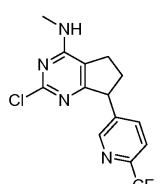
[2014] 7-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2,4-디올 (334 mg, 1.124 mmol)로 충전된 플라스크에, 포스포릴 트리클로라이드 (3142 μl, 33.7 mmol) 및 N,N-디에틸아닐린 (198 μl, 1.236 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 환류 (105°C)에서 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하여 과량의 POC1₃을 증발시키고, 이어서 열음 대략 25 mL에 부었다. 혼합물을 디에틸 에테르 (3x25 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 바이오타지 (헥산/EtOAc 4:1)에 의해 정제하여 정제된 생성물, 2,4-디클로로-7-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (33 mg, 0.099 mmol, 8.7% 수율)을 수득하였다.

[2015]

LC-MS (M+H)⁺ = 334.0.

[2016] 제조예 AZa

[2017] 2-클로로-N-메틸-7-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민



[2018]

[2019] NMP (부피: 5 mL) 중 2,4-디클로로-7-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘 (33 mg, 0.099 mmol)의 용액에 메탄아민 (0.247 mL, 0.494 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 & 물 사이에 분배하였다. 유기 층을 모으고, 진공 하에 건조시켜 2-클로로-N-메틸-7-(6-(트리플루오로메틸)페리딘-3-일)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-4-아민 (8 mg, 0.024 mmol, 24.64% 수율)을 수득하였다.

[2020]

LC-MS (M+H)⁺ = 329.0.

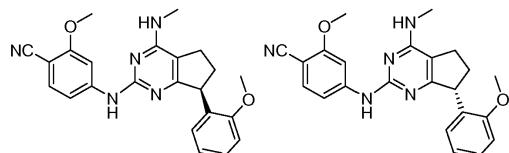
[2021] 실시예

[2022] 실시예 1A 및 1B

[2023] (S)-2-메톡시-4-(7-(2-메톡시페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)벤조니트릴

[2024] 및

[2025] (R)-2-메톡시-4-(7-(2-메톡시페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)벤조니트릴



[2026]

[2027] 2-클로로-7-(2-메톡시페닐)-N-메틸-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-4-아민 (제조예 Aq) (165 mg, 0.569 mmol) 및 상업적으로 입수가능한 4-아미노-2-메톡시벤조니트릴 (84 mg, 0.569 mmol)의 혼합물을 NMP (부피: 1134 μ l) 중에 용해시키고, 황산 (39.5 μ l, 0.740 mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 24시간 동안 90°C에서 가열하였다. 가열을 중단한 후, 물 (60 ml)을 적가하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA, 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA. 칼럼: 폐노메넥스 루나 30 x 100mm, S10, 유량: 40 ml / 분, 40 - 80% B, 35분)에 의해 정제하여 2-메톡시-4-(7-(2-메톡시페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)벤조니트릴, TFA (145mg, 0.253 mmol, 44.5% 수율)를 수득하였다. 이렇게 수득된 라세미체를 키랄 SFC 정제 (키랄셀(Chiralcel) OJ-H 30x250 mm 칼럼, 35°C 및 150 bar에서 CO₂ 중 30% MeOH (0.1% DEA), 70 mL/분)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다. 거울상이성질체 A:

LC-MS (M+H)⁺

= 402.2. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.00 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.65 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.52 (d, J=5.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.14 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.80 - 2.57 (m, 3H), 2.10 - 1.92 (m, 1H).

[2028]

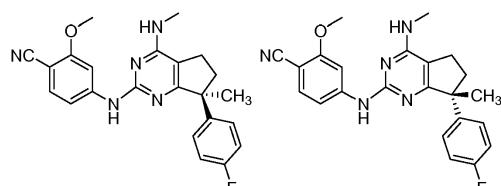
[2029] 대장체는 동일한 ¹H NMR 및 LC/MS 스펙트럼을 가졌다.

[2030] 실시예 2A 및 2B

[2031] (S)-4-(7-(4-플루오로페닐)-7-메틸-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤조니트릴

[2032] 및

[2033] (R)-4-(7-(4-플루오로페닐)-7-메틸-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤조니트릴



[2034]

[2035] 실시예 1에 기재된 바와 유사한 방식으로, 상업적으로 입수가능한 4-아미노-2-메톡시벤조니트릴 및 제조예 APa를 반응시켜 4-(7-(4-플루오로페닐)-7-메틸-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]피리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤조니트릴을 수득하였다.

LC-MS ($M+H$)⁺ = 404.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ ppm 12.3 (1H, br. s), 7.52 (1H, s), 7.42-7.49 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.00 (2H, t, J =8.6 Hz), 5.55 (1H, d, J =4.3 Hz), 3.91 (3H, s), 3.22 (3H, d, J =4.9 Hz), 2.70 - 2.82 (2H, m), 2.58 (1H, ddd, J =13.4, 8.3, 4.6 Hz), 2.36 (1H, ddd, J =13.6, 7.9, 7.8 Hz), 1.85 (3H, s).

[2036]

[2037] 이렇게 수득된 라세미체를 키랄 SFC 정제 (키랄셀 OJ-H 30x250 mm 칼럼, 35°C 및 150 bar에서 CO₂ 중 30% MeOH (0.1% DEA), 70 mL/분)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다.

[2038]

실시예 3A 및 3B

[2039]

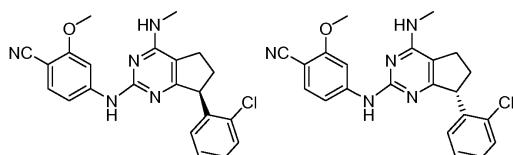
(S)-2-메톡시-4-(7-(2-클로로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2-일아미노)벤조니트릴

[2040]

및

[2041]

(R)-2-메톡시-4-(7-(2-클로로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2-일아미노)벤조니트릴



[2042]

[2043] 실시예 1에 기재된 바와 유사한 방식으로, 상업적으로 입수가능한 4-아미노-2-메톡시벤조니트릴 및 제조예 ARa를 반응시켜 (S)-2-메톡시-4-(7-(2-클로로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2-일아미노)벤조니트릴을 수득하였다. 이렇게 수득된 라세미체를 키랄 SFC 정제 (키랄셀 OJ-H 30x250 mm 칼럼, 35°C 및 150 bar에서 CO₂ 중 35% MeOH (0.1% DEA), 70 mL/분)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다. 거울상이성질체

A:

LC-MS ($M+H$)⁺ = 406.1. ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (br. s, 1H), 8.00 (d, J =1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.24 - 7.11 (m, 2H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.87 (dd, J =8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.66 (d, J =4.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (d, J =4.9 Hz, 3H), 2.81 - 2.62 (m, 3H), 2.07 - 1.91 (m, 1H).

[2044]

[2045] 대장체는 동일한 ¹H NMR 및 LC/MS 스펙트럼을 가졌다.

[2046]

실시예 4A 및 4B

[2047]

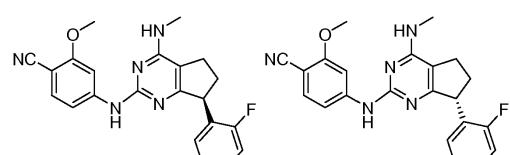
(S)-2-메톡시-4-(7-(2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2-일아미노)벤조니트릴

[2048]

및

[2049]

(R)-2-메톡시-4-(7-(2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2-일아미노)벤조니트릴



[2050]

[2051] 실시예 1에 기재된 바와 유사한 방식으로, 상업적으로 입수가능한 4-아미노-2-메톡시벤조니트릴 및 제조예 ASa를 반응시켜 (S)-2-메톡시-4-(7-(2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]페리미딘-2-일아미노)벤조니트릴을 수득하였다. 이렇게 수득된 라세미체를 키랄 SFC 정제 (키랄셀 OJ-H 30x250 mm 칼럼, 35

℃ 및 150 bar에서 CO₂ 중 25% MeOH (0.1% DEA), 70 mL/분)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다. 거울상이성질체 A:

LC-MS (M+H)⁺ = 390.1. ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.56 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 3H), 6.89 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.17 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.82 - 2.61 (m, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 1H).

[2052]

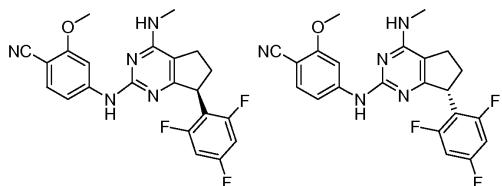
[2053] 대장체는 동일한 ¹H NMR 및 LC/MS 스펙트럼을 가졌다.

[2054] 실시예 5A 및 5B

[2055] (S)-2-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-7-(2,4,6-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)벤조니트릴

[2056] 및

[2057] (R)-2-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-7-(2,4,6-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)벤조니트릴



[2058]

[2059] 실시예 1에 기재된 바와 유사한 방식으로, 상업적으로 입수 가능한 4-아미노-2-메톡시벤조니트릴 및 제조예 ATa를 반응시켜 2-메톡시-4-(4-(메틸아미노)-7-(2,4,6-트리플루오로페닐)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)벤조니트릴을 수득하였다. 이렇게 수득된 라세미체를 키랄 SFC 정제 (키랄셀 OJ-H 30x250 mm 칼럼, 35℃ 및 150 bar에서 CO₂ 중 15% MeOH (0.1% DEA), 70 mL/분)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다. 거울상이성질체 A:

LC-MS (M+H)⁺ = 426.1. ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.14 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.83 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.60 (m, 2H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.15 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 1H).

[2060]

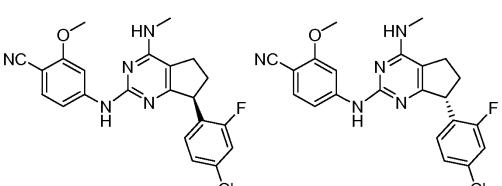
[2061] 대장체는 동일한 ¹H NMR 및 LC/MS 스펙트럼을 가졌다.

[2062] 실시예 6A 및 6B

[2063] (S)-4-(7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤조니트릴

[2064] 및

[2065] (R)-4-(7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤조니트릴



[2066]

[2067] 실시예 1에 기재된 바와 유사한 방식으로, 상업적으로 입수가능한 4-아미노-2-메톡시벤조니트릴 및 제조예 AUa를 반응시켜 4-(7-(4-클로로-2-플루오로페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤조니트릴을 수득하였다. 이렇게 수득된 라세미체를 키랄 SFC 정제 (키랄셀 OJ-H 30x250 mm 칼럼, 35°C 및 150 bar에서 CO₂ 중 25% MeOH (0.1% DEA), 70 mL/분)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다. 거울상이성질체 A:

LC-MS (M+H)⁺ = 424.1. ¹H

NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.37 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.16 - 6.99 (m, 3H), 6.76 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.14 (d, J=4.9 Hz, 3H), 2.82 - 2.61 (m, 3H), 2.15 - 1.98 (m, 1H).

[2068]

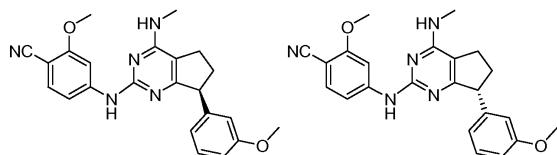
[2069] 대장체는 동일한 ¹H NMR 및 LC/MS 스펙트럼을 가졌다.

[2070] 실시예 7A 및 7B

[2071] (S)-2-메톡시-4-(7-(3-메톡시페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)벤조니트릴

[2072] 및

[2073] (R)-2-메톡시-4-(7-(3-메톡시페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)벤조니트릴



[2074]

[2075] 실시예 1에 기재된 바와 유사한 방식으로, 상업적으로 입수가능한 4-아미노-2-메톡시벤조니트릴 및 제조예 AVa를 반응시켜 2-메톡시-4-(7-(3-메톡시페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)벤조니트릴을 수득하였다. 이렇게 수득된 라세미체 (실시예 7)를 키랄 정제용 HPLC 정제 (키랄팩 AD 21x250 mm 칼럼, 35% EtOH:(0.1% DEA/헵탄), 15 mL/분)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다. 거울상이성질체 A:

LC-MS (M+H)⁺ = 402.6. ¹H

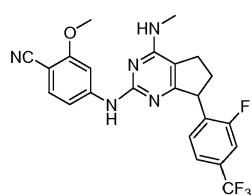
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.9 Hz, 2H), 6.84 - 6.70 (m, 3H), 6.66 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.60 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.13 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.84 - 2.65 (m, 3H), 2.17 - 2.00 (m, 1H).

[2076]

[2077] 대장체는 동일한 ¹H NMR 및 LC/MS 스펙트럼을 가졌다.

[2078] 실시예 8

[2079] 4-(7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤조니트릴



[2080]

[2081] 실시예 1에 기재된 바와 유사한 방식으로, 상업적으로 입수가능한 4-아미노-2-메톡시벤조니트릴 및 제조예 AXa를 반응시켜 4-(7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리

미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤조니트릴을 수득하였다.

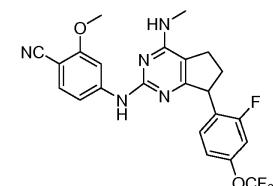
LC-MS (M+H)⁺ = 458.6. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.70 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 4.89 - 4.77 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.01 - 2.75 (m, 3H), 2.18 (d, J=8.8 Hz, 1H).

[2082]

실시예 9

[2084]

4-(7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤조니트릴



[2085]

실시예 1에 기재된 바와 유사한 방식으로, 상업적으로 입수가능한 4-아미노-2-메톡시벤조니트릴 및 제조예 AYa를 반응시켜 4-(7-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)-4-(메틸아미노)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[d]파리미딘-2-일아미노)-2-메톡시벤조니트릴을 수득하였다.

LC-MS (M+H)⁺ = 474.6. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃)

δ ppm 12.07 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 6.89 (m, 2H), 5.62 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.64 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.27 (d, J=5.0 Hz, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 2H), 2.40 - 2.14 (m, 1H).

[2087]

생물학적 방법

[2089]

Aβ 1-40 및 Aβ 1-42 생성의 억제에 대한 세포 검정

[2090]

스웨덴 돌연변이를 함유하는 APP751로 안정하게 형질감염된 H4 세포 (H4 APP751 SWE 클론 8.20, BMS에서 개발)를 1:20 분할의 주 2회 계대배양을 통해 대수기로 유지하였다. IC₅₀ 결정을 위해, DMSO 중에 연속 희석된 화합물 0.1 μl를 함유하는 384-웰 화합물 플레이트 (코스타(Costar) 3709)에 0.0125% BSA (시그마(Sigma) A8412)를 함유하는 DMEM 배지 중 30 μl 세포 (1.5 x 10⁴ 개 세포/웰)를 직접 플레이팅하였다. 5% CO₂ 하에 37°C에서 19시간 동안 인큐베이션한 후, 플레이트를 간단히 원심분리하였다 (1000 rpm, 5분). 각 웰로부터의 10 μl 분취액을 Aβ 40 측정을 위해 제2 검정 플레이트 (코스타 3709)로 옮겼다. 0.2% BSA를 함유하는 40 mM 트리스-HCl (pH 7.4) 중에 희석함으로써 항체 칵테일을 새로 제조하고, 검정 플레이트에 첨가하였다. Aβ 42 측정을 위해, Aβ 42 네오에피토프 (565, BMS에서 개발; 월락(Wallac) 시약 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))에 접합) 및 Aβ 웨브드의 N-말단 서열 (26D6, SIBIA에서 개발; APC (퍼킨 엘머)에 접합)에 특이적인 항체를 혼합하고, 20 μl의 혼합물을 인큐베이션된 세포 플레이트의 각 웰에 첨가하여, 0.8 ng/웰 565 및 75 ng/웰 26D6의 최종 농도를 얻었다. Aβ 40 측정을 위해, Aβ 40 네오에피토프 (TSD, BMS에서 개발; 월락 시약 (퍼킨 엘머)에 접합) 및 상기 기재된 바와 같은 26D6에 특이적인 항체를 혼합하고, 20 μl의 혼합물을 세포 플레이트로부터 미리 덜어낸 10 μl 분취액에 첨가하여, 1.6 ng/웰 TSD 및 17.5 ng/웰 26D6의 최종 농도를 얻었다. 항체를 함유하는 검정 플레이트를 알루미늄 호일로 밀봉하고, 4°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 뷰러스(Viewlux) 계수기 (퍼킨 엘머)를 이용하여 신호를 측정하고, 커브마스터(CurveMaster) (엑셀 팟(Excel Fit) 기반)의 곡선 피팅을 이용하여 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[2091]

본 개시내용의 대표적인 화합물의 활성을, H4 APP751 SWE 클론 8.20에서의 Aβ 42 세포 IC₅₀ 값을 기초로 표 1 (하기)에 예시하였다.

표 1

실시 예의 화합물	활성 등급 ^a	실시 예의 화합물	활성 등급 ^a
1A	13	1B	++
2A	200	2B	+
3A	+++	4A	++
5A	11	6A	++
7	++	8	++
9	12		

[2092]

[2093] ^aH4 APP751 SWE 클론 8.20에서의 A β 42 세포 IC₅₀ 값을 기초로 한 활성[2094] +++ = 1.5 nM - 0.0099 μ M[2095] ++ = 0.010 - 0.100 μ M[2096] + = 0.100 - 1.0 μ M

[2097] 본 개시내용이 상기 예시적인 실시예로 제한되지 않고, 그의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 한 다른 구체적인 형태로도 구현될 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 예시로서 모든 측면에서 고려되지만 제한되지는 않는 실시예, 상기 실시예 이외의 첨부된 특허청구범위에서의 언급, 및 특허청구범위와 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변형이 그 안에 포함되는 것으로 의도되는 것이 바람직하다.